Aus der psychiatrischen Klinik der Universität
rheinische Landesklinik - Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr.med. K. Heinrich

Ein Doppelblindversuch mit Propranolol und Placebo in der Behandlung der Entzugssyndrome (mit Ausnahme der Delirien) bei Alkohol-, Schlaf-, Beruhigungs- und Schmerzmittelabusus

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf vorgelegt von

Ralph-Peter Schink

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0141

Aus der psychiatrischen Klinik der Universität
rheinische Landesklinik - Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr.med. K. Heinrich

Ein Doppelblindversuch mit Propranolol und Placebo in der Behandlung der Entzugssyndrome (mit Ausnahme der Delirien) bei Alkohol-, Schlaf-, Beruhigungs- und Schmerzmittelabusus

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf vorgelegt von

Ralph-Peter Schink

1982

"Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Heinrich

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Heigl-Evers

Inhaltsverzeichnis

A. Einführung

1. Biochemisch-neurophysiologische Daten über die Wirkung von ß-Rezeptorenblockern und ihre Anwendung in der Psychiatrie.

2. Historischer Abriß der wichtigsten Erkenntnisse der Anwendung von ß-Rezeptorenblockern in der Entzugstherapie.

B. Der Doppelblindversuch mit Propranolol und Placebo

1. Arbeitshypothese
2. Beschreibung der Patienten
3. Methodik
4. Ergebnisse
5. Diskussion
6. Zusammenfassung

Literatur

A. Einführung

1. Biochemisch-neurophysiologische Daten über die Wirkung von ß-Rezeptorenblockern und ihre Anwendung in der Psychiatrie.

Verschiedene sympathomimetische Amine rufen durch Reizung der Rezeptoren der postganglionären sympathischen Synapsen verschiedene Veränderungen der peripheren vegetativen Funktionen hervor. Es wird angenommen (Ahlquist 1948), daß es zwei Arten von Rezeptoren des sympathischen Nervensystems gibt: Alpha-Rezeptoren, deren Stimulation im allgemeinen zu exzitatorischen Effekten führt (Vasokonstriktion, Uteruskonstriktion) und Beta-Rezeptoren, deren Stimulation im allgemeinen hemmende Effekte (Vasodilation, Uteruserschlaffung) - das Herz ausgenommen (pos. inotrop, chronotrop) - zur Folge hat. Diese Beta-Rezeptoren werden weiter in vorwiegend kardiostimulierende Beta 1 und vorwiegend vaso- und bronchodilatierende Beta 2 unterteilt (Kuschinsky und Lüllmann 1974).
Betablocker sind pharmakologische Substanzen, welche Beta-Rezeptoren selektiv blockieren, indem sie als kompetitive Antagonisten der Katecholamine wirken.
Auf Grund von eigener biochemischer Wirkungskomponenten lassen sich die ß-Blocker in 4 Untergruppen unterteilen: 1. reine Blocker, 2. mit intrinsic adrenerger Wirkung, (eigene Impulse) 3. mit membranabsichtender Wirkung durch unspezifische Membranaktivität (lokalanästhetisch, chinidinartig), 4. mit organselektiver Wirkung.
Propranolol ist demnach ein reiner Blocker mit membranabdichtender Wirkung ohne Organselektion. Nach Applikation dieser Substanz wird der Einfluß des sympathischen Nervensystems auf das kardiovaskuläre System, die Bronchien und den Metabolismus (Glykogenolyse, Lipolyse, Insulinfreisetzung) vermindert (Fitzgerald 1969, Pollery u.a. 1969).

Dementsprechend sind ß-Blocker in der Reihe von internistischen, vor allem kardiologischen Indikatoren eingesetzt worden. Es zeigt sich, daß neben Angina pectoris, einigen Herzrhythmusstörungen, hypertrophen obstruktiven Kardiomyophathien, Hypertonie (renin-supprimierende Wirkung) u.a. auch funktionelle Herzkreislaufstörungen auf Beta-Blocker ansprechen, wobei sich auch das psychische Befinden der behandelten Patienten günstig beeinflussen läßt.
Ähnliches wurde auch bei der Behandlung der Hyperthyreose gesehen.
Diese positiven Nebeneffekte manifestierten sich in erster Linie als eine Verminderung von Erregung und Angst, was vor allem durch die Senkung des Sympathikustonus erklärt wurde. Dies war der Anlaß, ß-Blocker in der Psychiatrie zuerst als Anxiolyticum anzuwenden.
Vor allem körperliche Angstsymptome wie Palpitationen, Nervosität, Tremor, Schwitzen und periphere Vasodilationen dürften durch ß-Blocker - verglichen mit Placebo - günstig beeinflußt werden. Je weniger die körperlichen und je mehr die psychischen Angstsymptome im Vordergrund stehen, desto weniger wirksam und deshalb weniger indiziert erscheinen ß-Blocker. Es ist wahrscheinlich, daß die angstreduzierende Wirkung dieser Medikamente auf deren peripheren Wirkung, d.h. auf der Blockierung der peripheren ß-Rezeptoren beruht. Einige später zu besprechende pharmakologische und neuroanatomische Tierversuche, weitere Anwendungserfahrungen in der Psychiatrie und immer wieder auftretende psychische Nebenwirkungen lassen vermuten, daß ß-Rezeptorenblocker auch zentral wirksam sind, wobei der Wirkungsort und die genaue Wirkungsweise noch zu diskutieren sein werden. Die scheinbare Widersprüchlichkeit der ß-Rezeptorenblocker in ihrer zentralen Wirksamkeit wird bei der Betrachtung der psychischen Nebenwirkungen von Beta-Blockern noch bestärkt.
So wurden bei Patienten mit kardiovaskulären

Störungen, die einer Behandlung mit ß-Blockern bedurften, Müdigkeit (Stephen 1966, Wiseman 1971), Konzentrationsschwäche, Dysphorie und Kopfschmerzen beobachtet, wobei nie genau abgegrenzt werden konnte, ob es sich um echte Nebenwirkungen, um Begleiterscheinungen der Grundkrankheit oder um neurotische Symptome handelte. Auf der anderen Seite sind Nebenerscheinungen wie Schlafstörungen (Stephen 1966, Bonn u.a. 1972), visuelle Halluzinationen (Auriol u.a. 1972, Yorkston u.a. 1974), und exogene, toxische Psychosen (Atsmon 1972, Yorkston u.a. 1974) nicht das Resultat von unspezifischen, peripheren Effekten, sondern auf direkte, zentralnervöse Wirkungen der ß-Blocker zurückzuführen (Greenblatt, Shader, Koch-Weser 1975).

Auf Grund der zum Teil sich widersprechenden Anwendungserfahrungen von ß-Rezeptorenblockern in der Psychiatrie, ihrer psychotoxischen Nebenwirkungen und der eindeutigen Ergebnisse der Tierexperimente scheint ein Einfluß von ß-Blockern auf zentralnervöse Vorgänge sehr wahrscheinlich.

Es stellt sich nun die Frage nach den neurophysiologischen Wirkungsmechanismen und Wirkungsorten dieser Substanzen, wobei drei verschiedene Entstehungsmechanismen vorstellbar sind (Koella 1976):

1. Die ß-Blocker gelangen ins Gehirn, wo sie dank ihrer hemmenden Wirkung gegenüber den ß-Rezeptoren, d.h. durch Unterbrechung des über adrenerge Mechanismen gesteuerten Informationsflusses, eine direkte und spezifische Wirkung ausüben und so die beschriebenen Reaktionen auslösen.

2. Die ß-Blocker üben eine direkte, unspezifische Wirkung auf das ZNS aus, indem sie ins Gehirn gelangen und dort die Aktivität gewisser Nervengeflechte direkt, d.h. unabhängig von einem spezifischen (adrenergen) Rezeptor, beeinflussen.

3. Die zentralen Auswirkungen der ß-Blocker sind auf eine periphere, spezifische Blockade zurückzuführen, d.h. die adrenergen Rezeptoren liegen außerhalb der Blut-Liquorschranke. Die Information über die medikamentös induzierte Veränderung der peripheren Aktivität würde über neurale und/oder humorale Kanäle ins ZNS gelangen und dort indirekt die beschriebene Veränderung hervorrufen. Aus einigen Tierexperimenten scheint hervorzugehen, daß sich im ZNS Fasersysteme befinden, die Noradrenalin auf ähnliche Weise als synaptische Transmittersubstanz benutzen, wie dies bei den peripheren, adrenergen Synapsen der Fall ist. Solche adrenergene Systeme interferieren auch mit Systemen, die am Zustandekommen der beschriebenen, zentralen Reaktion beteiligt sind.

   Diese Erkenntnisse weisen auf eine direkte spezifische Einflußnahme der ß-Blocker auf zentrale Übermittlungsmechanismen hin.
   Weitere Beobachtungen lassen jedoch Zweifel an der Absolutheit dieser Deutung aufkommen. Einige Autoren (Brainbridge u.a.) fanden, daß D-Propranolol, welches keinerlei betablockierende Wirkung hat, genau den gleichen zentral sedierenden Effekt zeigte wie der ß-Blocker DL-Propranolol. Bonn und Turner (1971) zeigten, daß "zentrale" Veränderungen, die ß-Blocker im Hirn verursachen, auch auf peripherem Weg zustandekommen können, indem sie bei anxiösen Patienten unter Gabe von Practolol, einem ß-Blocker, der nur in geringer Konzentration ins Gehirn gelangt, eine befriedigende Sedierung feststellten. Koella u.a. wiesen außerdem nach, daß außerhalb der Blut-Liquorschranke zerebrale Loci (Area postrema) existieren, die mit für biogene Amine sensiblen Rezeptoren (Serotonin) ausgestattet sind, die wiederum mit innerhalb der Schranke gelegenen Hirnarealen verbunden sind, welche ihrerseits an der

Regulierung von Angst-Stimmungslage und Vigilanz beteiligt sind.
Zusammengefaßt vermitteln die Daten, die wir aus Beobachtungen bei Menschen und aus Tierversuchen kennen, bis jetzt noch keine Gewißheit über den genauen Wirkungsort und die Wirkungsweise von ß-Blockern hinsichtlich Einfluß auf das ZNS. Es ist durchaus möglich, daß bei sämtlichen festgestellten Auswirkungen alle drei auf Seite 3 genannten Wirkungsweisen - nämlich 1. eine spezifisch zentrale ß-Blockade, 2. eine unspezifisch zentrale und 3. eine periphere Wirkung mit zentripetalem Feedback - eine Rolle spielen. In welchem Umfang jede der 3 Komponenten zur Wirkung kommt, hängt a) von der Species b) vom angewandten Verhaltensmodell c) vom Medikament und d) vom Ausgangswert der Aktivität bei der jeweils untersuchten Funktion ab.
Beim Menschen scheint die eigentliche Betarezeptorenhemmung eine Voraussetzung zur Erzielung anxiolytischer Effekte zu sein, wobei Substanzen mit einer Betablockerstruktur, aber mit der "falschen" sterischen Form wie das d-Propranolol, nur in geringer Menge ins ZNS gelangen und keine anxiolytische Wirkung zeigen. Hingegen scheint die vorwiegend periphere ß-blockierende Wirkung von Practolol zu genügen, um einen solchen Effekt zu erzielen. Die anxiolytische Wirkung, sei sie zentral- oder peripheren Ursprungs, ließ den Einsatz von ß-Blockern neben den genannten psychischen Erkrankungen auch in der Drogenentzugstherapie erwägen, zumal ein körperlicher Entzug mit einer gesteigerten peripher-vegetativen Symptomatik einhergeht.

2. Historischer Abriß der wichtigsten Erkenntnisse in der Anwendung von ß-Rezeptorenblockern in der Entzugstherapie

Bei der Entzugsbehandlung mit Psychopharmaka, wie zum Beispiel Clomethiazol (Distraneurin), Meprobamat oder Methadon stellte sich immer wieder das Problem, daß diese Substanzen selbst Abhängigkeit erzeugen und

zusätzlich eine Dämpfung bewirken, die, wenn sie länger persistiert, eine sinnvolle Rehabilitation des Drogenpatienten verhindert.
Die Erkenntnis, daß ß-Rezeptorenblocker neben ihrer peripher vegetativen Wirkung auch im ZNS dort vorhandene ß-Rezeptoren blockieren könnten und so die Angst- und Spannungsreduktion zu erklären sei, bestärkte einige Autoren, ß-Blocker im Drogenentzug einzusetzen. Sonstige, schwerwiegende Nebenwirkungen oder gar eine Abhängigmachung bzw. Toleranzentwicklung wurden nicht festgestellt, was den Einsatz von ß-Blockern noch forcierte. Obwohl von klinischer Seite die Funktion der Angst und Spannung bei der Entstehung des Alkoholismus oder der Drogenabhängigkeit immer wieder herausgestellt wurde (Ladewig, Ladewig und Gaspar),gibt es auch Untersuchungen anderer Autoren (Rosenburg und Buttsworth, Cappel u. Hermann), die keine Evidenz für eine erhöhte Angst- und Spannungsbereitschaft bei Alkoholikern nachweisen konnten.
Der Einsatz von ß-Blockern wurde besonders bei zwei therapieresistenten Entzugssyndromen, dem Alkoholismus und der Opiatabhängigkeit, die beide mit schwerster körperlicher Symptomatik einhergehen, erwogen. Die klinische Anwendung beruht im ersten Fall auf vorher durchgeführten Tierversuchen, während die klinischen Studien bei der Opiatabhängigkeit auf eine zufällige Beobachtung zurückgingen.

beta-Blocker im Alkoholentzug

Bereits 1960 fand Rosenfeld, daß Äthanol mit biogenen Aminen verabreicht, die Schlafenszeit der Maus verlängert und den letalen Effekt hoher Amindosen potenzierte.
Auf Grund dieses Befundes wurde versucht, Beta-Blocker zur Hemmung der depressorischen Wirkung von Äthanol einzusetzen. 1970 berichtete Smith u.a., daß eine

Vorbehandlung mit Propranolol die durch Verabreichung abgestufter Äthanolmengen hervorgerufene Atemdepression bei der Maus zu hemmen vermag. Weiter wurde die Schlafenszeit verkürzt. Gegenüber Pentobarbital blieb Propranolol hinsichtlich dieser zentral depressorischen Eigenschaften unwirksam, was darauf hindeutet, daß dieser Beta-Blocker eine spezifische Wirkung bei Äthanoldepressionen hat.

Diese Ergebnisse veranlaßten Smith und einige Mitarbeiter bei gesunden jungen Männern zu prüfen, inwieweit Propranolol eine akute Äthanolvergiftung und die damit verbundenen motorischen Koordinationsstörungen zu verhindern bzw. die Stimmung günstig zu beeinflussen vermag. Dabei wurden 12 männlichen Probanden im Alter zwischen 21 und 30 Jahren nach Ermittlung der Ausgangswerte an drei aufeinander folgenden Tagen entweder 20 mg Propranolol oder Placebo gegeben. Am Morgen der Studie erhielten sie die toxische Menge von 1 g/kg, verdünnt zu 15 % Äthanol.

Obwohl Propranolol eine ungünstige Wirkung auf die Reaktionszeit hatte, die bereits durch die Alkoholmenge verlängert worden war, bezogen sich die bedeutenden Veränderungen eher auf die Stimmung: Die Intensität der Angst erfuhr eine signifikante Abschwächung und es bestand eine Tendenz zur Depressionsaufhellung. In einigen psychomotorischen Tests zeigte sich ebenfalls eine Besserungstendenz. Ob es sich bei der signifikanten Angstlösung und Stimmungsbesserung um einen peripheren oder einen zentralen Effekt handelt, läßt sich auf Grund dieses Experiments nicht sagen. Weiter muß betont werden, daß die Resultate sich nur auf gesunde, akut intoxikierte Probanden beziehen und keine Aussage über chronische Alkoholiker bzw. über deren Entzugssyndrom zulassen.

In Übereinstimmung mit den von Smith und seiner Forschergruppe publizierten Befunden deuten Berichte anderer Autoren daraufhin, daß Beta-Blocker gegen Angstzustände bei Alkoholismus wirksam sein können.

1970 untersuchten Carlsson und Johansson 8 chronische Alkoholiker mit gutem Allgemeinzustand und ohne delirante Zustandsbilder, deren Alkoholkonsum eine Woche bis 24 Stunden vor der Propranololgabe unterbunden wurde, auf ihre Kreislaufsymptomatik hin. Bei vorheriger und nachfolgender Gabe von 40 mg Propranolol wurden auf dem Ergometer hämodynamische Werte (SV, EKG, arterieller Druck und O_2-Verbrauch) unter Belastung (300 kpm/min - 600 kpm/min) gemessen. Die im Belastungs-EKG bei 5 Probanden aufgetretenen T-Zacken Veränderungen wurden nach Propranololgabe wie auch die unter Belastung sehr schlechten Kreislaufwerte normal. Carlsson deutete dies im Sinne, daß durch die Überbeanspruchung des beschädigten Myokards der Noradrenalinspiegel bei chronischen Alkoholikern erhöht sei, was die Beta-Blocker ausgleichen würden.

Diese These wurde 1976 von Sellers u.a. unterstützt. Er stellt in einer Doppelblindstudie eine signifikante Reduktion der Urinausscheidung von Noradrenalin unter Propranolol im Alkoholentzug fest, was erwägen läßt, daß die periphere Manifestation von erhöhter adrenerger Aktivität im Entzug die Folge einer erhöhten zentral sympathischen Konzentration ist, zumal Propranolol nicht in den Metabolismus der Katecholamine eingreift. Weiter stellte Carlsson in der erwähnten Studie fest, daß als deutlicher Nebeneffekt 5 von 8 Probanden eine Spannungslockerung erfuhren.

1971 stellten Carlsson und Johansson in einer Doppelblindstudie von 36 chronischen Alkoholikern in der Abstinenzphase unter Gabe von 40 mg Propranolol - die eine signifikante Angstreduktion bzw. Depressionsaufhellung durch Beta-Blocker fest. Diese Ergebnisse wurden in einer gekreuzten Doppelblindstudie, wobei 52 Alkoholiker, die die Abstinenzphase überstanden hatten, 120 mg Propranolol bzw. 30 mg Diazepam pro Tag

verabreicht wurde, bestätigt. 3 Beta-Blockerprobanden griffen zum Alkohol während der Behandlung gegenüber 8 Diazepam-Probanden, einer begann zu trinken nach der Diazepambehandlung, aber vor der Einnahme des Beta-Blockers.
Außerdem zeigte Propranolol eine deutlich stärkere, positive Beeinflussung von Angst und Depression als Diazepam.
Zu mehr negativen Ergebnissen allerdings bei etwas anderen Fragestellungen kamen eine Reihe anderer Autoren. Noble u.a. untersuchten die Wirkung von Propranolol bei mäßigen Trinkern. Sie verglichen zudem Propranolol mit Placebo in einer randomisierten Doppelblindstudie und gelangten zu dem Schluß, daß Propranolol die Alkoholeffekte verstärkte.
Gallant u.a. testeten 20 chronische Alkoholiker mit Angst-Spannungssymptomatik, die mindestens 10 Tage trocken waren, mit in der ersten Woche 40 mg/die, in der zweiten 80 mg/die und in der dritten 120 mg/die Propranolol gegen Placebo. In der Selbstbeurteilungsskala gab es keine signifikante Besserung der Symptomatik, während Propranolol in der objektiven Psychiaterskala Angst und Spannung deutlich besserte.
Mendelson u.a. untersuchten die Auswirkungen von Propranololhydrochlorid auf die alkoholbedingten Verhaltensänderungen von 64 chronisch kranken Alkoholikern, die in einer Sonderstation gepflegt wurden. Vor der Alkoholeinnahme erhielten die Patienten über 3 Tage 4 x/die 10, 20 und 40 mg Propranolol. Dabei vermochte Propranolol weder die durch Alkohol induzierten kognitiven, perzeptiven, motorischen und affektiven Veränderungen zu unterdrücken noch zu dämpfen. Diese Ergebnisse standen im Widerspruch zu einer früheren Studie, in welcher 80 mg Propranolol/die alkoholbedingte Beeinträchtigungen der Psychomotorik und Stimmungsveränderungen günstig beeinflußten.

Einige andere Autoren versuchten nun neben den beschriebenen Entzugsparametern andere, typische Symptome des Alkoholabstinenzsyndoms in ihrer Beeinflussung durch Beta-Blocker zu untersuchen. Teräväinen und Larsen untersuchten bei 28 chronischen Alkoholikern in einer gekreuzten Doppelblindstudie den Einfluß von 12o mg Propranolol/die gegen Placebo auf den akuten Entzugstremor. Alle erhielten wegen schwerer Angst und Spannungssymptomatik Chlormethiazol bzw. Diazepam, was die Versuchanordnung trotz der gekreuzten Anordnung beeinflussen könnte. Obwohl Tierexperimente einen Anti-Tremoreffekt der Beta-Blocker erkennen ließen (Sharma u.a. 1970 1971, Watanabe 1971), konnte kein positiv signifikanter Einfluß von Propranolol auf den Tremor im akuten Alkoholentzug festgestellt werden. Zilm, Sellers u.a. hingegen fanden, daß Propranolol sowohl in einer Dosis von 4 x 10 mg/die als auch 4 x 40 mg/die deutlich den Entzugstremor verbesserte. In einer weiteren Studie mit chronischen Alkoholikern mit leichter Entzugssymptomatik zeigte Zilm, daß intrabrachial, arteriell injiziertes Propranolol (0,5 mg) nach 10 min. bilateral den Handtermor reduzierte (bis 80 %). Da das Propranolol unilateral gespritzt wurde, schlossen sie auf eine zentrale Wirkung des Beta-Blockers. Es ist allerdings zu überlegen, ob ein aktiver Lebermetabolit peripher wirksam werden könnte. Außerdem ist bekannt, daß Beta-Blocker, um zentral wirken zu können, höher dosiert werden müssen und Stunden bis zum Wirkungseintritt vergehen.
Zusammenfassend scheint es offensichtlich, daß Angst- und Spannungssymptomatik im akuten Alkoholentzug durch Beta-Blocker günstig beeinflußt wird. Ähnliches kann vom Entzugstremor gesagt werden, wobei messtechnische Schwierigkeiten keine eindeutigen Ergebnisse zustandekommen ließen. In der Wechselwirkung mit Äthanol scheinen Beta-Blocker eher peripher zu wirken, da mehr

die in der späteren Entzugsphase auftretenden unspezifischen psychovegetativen Symptome wie Angst und Spannung beeinflußt werden. " Der Circulus Angst/Spannung - Sympathikusstimulierung - Symptome wie Magenkrämpfe, Herzjagen - intensivierte Spannung wird an den peripheren Sympathikusrezeptoren unterbrochen" (Ladewig 1976).

Beta-Blocker im Opiatentzug

Der erste Einsatz von Propranolol in der Behandlung Opiatabhängiger ist eine Fallbeobachtung, die Grosz 1972 zufällig machte. Er berichtete über den Effekt, den Propranolol bei einem Heroinabhängigen, der mehrere erfolglose Entzüge mit Methadon unternommen hatte und dem zur Kontrolle schwerer Angstzustände Propranolol gegeben worden war, ausübte. Der Patient erzählte, seine Angstgefühle und die Herzsymptome hätten sich gebessert, außerdem würde er nach Spritzen des Heroins keinen Euphorierush mehr spüren, und das Verlangen nach der Droge hätte stark nachgelassen.
In weiteren offenen Fallstudien, in denen die Abhängigen sich das im Straßenhandel erworbene Heroin selbst injizierten, kam Grosz 1972 und 1973 bei täglicher Gabe von 20 - 30 mg Propranolol zu ähnlichen Ergebnissen. Die Entzugssymptome selbst wurden allerdings nicht beeinflußt.
Neuere Studien lassen jedoch Zweifel aufkommen, ob Propranolol ein Opiatantagonist ist und ob es wirklich Euphorie und Verlangen nach Opiaten blockiert.
Grosz selbst schränkte 1975 nach vergleichenden geschlossenen Studien mit Krankenhauspatienten seine Ergebnisse ein:
"..die (Ergebnisse) haben begrenzte Aussagekraft durch den Mangel an adaequaten Kontrollen, die Unsicherheit über die Zusammensetzung und Stärke des durch die Süchtigen auf der Straße erworbenen Heroins, die Dauer der Studie und vor allem durch die geringe Anzahl der experimentellen Gruppe."

Hollister und Prusmack untersuchten die Wirkung von 160 mg/die oder weniger Propranolol bei Methadonsüchtigen. Nur in einer offenen Studie bewirkte der Beta-Blocker eine Abschwächung der milderen Entzugssymptome. Dies ist wohl durch die anxiolytische Wirkung von Propranolol zu erklären.
In einer ähnlichen Studie bestätigten Jacob u.a. diese Ergebnisse. Jacob konnte in einer zweiten Untersuchung bei 7 Morphinabhängigen, die 10 mg Propranolol oder Placebo oral 2 h vor der Injektion von 30 mg Morphin iv. erhielten, auch keine Euphorieminderung feststellen. Resnick u.a. fanden 1976, daß weder bei der Gabe von festen Dosen Propranolol oder Placebo (10 mg, 3x/die) vor der Opiatgabe, noch bei der Verabreichung variabler Dosen von Propranolol oder der Langzeitverabreichung von ß-Blockern über 4 Wochen, ein signifikanter Euphorierückgang und eine deutliche Reduktion des Verlangens stattfanden, noch wurden Anzeichen für eine heroinantagonistische Wirkung von Propranolol festgestellt. Zusammenfassend ist zu sagen, daß Propranolol die anfänglichen Erwartungen, ein effektiver, nicht abhängig machender Opiatantagonist zu sein, nicht zu erfüllen scheint. Auch die von Grosz beobachtete Euphoriereduktion wurde eher durch eine ungenügende Quantität von Heroin in den auf der Straße gehandelten "Paketen" als durch Beta-Blocker erwirkt. Auch das Verlangen nach Opiaten konnte in nachfolgenden Studien (Resnick) nicht ausreichend reduziert werden. Propranolol wird wohl kaum konventionelle Medikationen der Opiatentzugstherapie ersetzen können, zumal motorische Aktivitäten herabgesetzt und Barbituratsedierung potenziert werden (Resnick), was für die ambulante Behandlung Gefahren birgt.
Vergleicht man die bisher gemachten Erfahrungen mit Beta-Blockern in der Behandlung von Alkoholikern mit den Opiatentzugsstudien, scheint ein klinischer Einsatz von Beta-Blockern im Alkoholentzug effektiver zu sein. Dies scheint eine vergleichende Studie von Keup u.a., die zu

unserer Arbeit parallel lief, zu bestätigen. Die Doppelblindstudie zeigte, daß die körperlichen Entzugssymptome der Alkoholiker besonders Tremor, Herzfrequenz, Schwitzen und auch die Angst unter Propranolol gebessert wurden. Delirante Zustände konnten nicht signifikant verhindert werden. Die Opiatabhängigen zeigten keine signifikante Verbesserung ihrer Abstinenzsymptome.
In beiden Gruppen wurde auch das Verlangen nach Alkohol bzw. Opiaten nicht geringer.

B. Der Doppelblindversuch mit Propranolol und Placebo

1. Arbeitshypothese

Bei der Behandlung der Drogenabhängigkeit ist ein effektives Management des Entzugssyndroms eine wichtige Voraussetzung für die sich anschließende unerläßliche soziale, psychologische und ökonomische Rehabilitation. Eine entscheidende Änderung der Einstellung, des Lebensstils und der Lebenssituation des Drogenabhängigen mit bleibender Abstinenz kann nur erreicht werden, wenn durch geschicktes Handhaben der Entzugssyndrome eine Vertrauensbasis sowie eine echte Motivation für die weitere Behandlung geschaffen wird.
Die Therapie des Abstinenzsyndroms ist an sich nicht schwierig. Es stehen uns hierfür eine Reihe von psychopharmakologisch aktiven Substanzen zur Verfügung, die in der Lage sind, einen großen Teil der psychovegetativen Symptome, die je nach Schwere des Entzugs in der Regel Tage bis zu mehreren Wochen das Befinden des Patienten beeinflussen, zu unterdrücken.
Allerdings ist der an Hand von Psychopharmaka durchgeführte Entzug nicht ganz problemlos.
Zum einen erzeugen einige der verwandten Psychopharmaka, wie Diazepam, Chlormethiazol (Distraneurin), oder Methadon (Polamidon) selbst physische Abhängigkeit. Diese wiederum schürt das Verlangen nach der Ersatzdroge, wodurch der Angst- und Spannungszustand im Abhängigen erhalten bleibt. Gerade dieser Angst- und Spannungszustand verstärkt über eine Sympathikusstimulierung die körperliche Entzugssymptomatik und damit auch das Verlangen nach der Droge, so daß eine ausreichende Motivation für eine erfolgreiche soziale Resozialisierung in Frage gestellt werden muß.

Zum anderen bewirken einige Psychopharmaka eine mehr oder weniger ausgeprägte Sedierung, was der Regressionsbereitschaft des Abhängigen entgegenkommt. Da erfolgreiche Therapieprogramme in erster Linie auf eine Rehabilitation hinarbeiten, wird höchstens eine kurzfristige Regression wünschbar sein.
Aus der dargestellten Problematik ergibt sich der Wunsch, während der Abstinenzphase Pharmaka einzusetzen, die das Entziehungssyndrom wirkungsvoll beeinflussen und dabei keine unerwünschte Dämpfung verursachen.
Durch Verbesserung bzw. Abmilderung der vegetativ-körperlichen Symptomatik sollte eine Angst- und Spannungserleichterung erreicht werden, um das Verlangen nach der Droge während der Entzugsphase zu verringern und eine adaequate Motivation des Abhängigen für die weitere Rehabilitation zu erreichen.
Eine dadurch erreichbare Verkürzung der Entzugsphase kann sich aber nur bei solchen Patienten positiv auf die Weiterbehandlung auswirken, bei denen in kurzer Zeit eine solide Vertrauensbasis geschaffen werden konnte. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß chronisch Abhängige immer zur Bagatellisierung ihrer eigenen Situation neigen. So könnte durch Verkürzung bzw. Abmilderung der Entzugssymptomatik der Entzug subjektiv als " gar nicht so schlimm" angesehen werden. Es wäre durchaus denkbar, daß eine solche Fehleinschätzung seiner eigenen Lage dem Abhängigen ein Alibi liefert, schnell rückfällig zu werden, bzw. er nicht bereit ist, in die langwierige Rehabilitationsphase einzutreten.
In der Behandlung des Alkoholabstinentsyndroms ist es weiter wünschenswert, der Entwicklung von deliranten Zustandsbildern, die die Entzugsphase dramatisch verschlimmern und nur durch Einsatz dämpfender, abhängig machender und blutdrucksenkender Psychopharmaka (Chlormethiazol) gebremst werden können, vorzubeugen. Dabei muß beachtet werden, daß eine schnelle anfängliche

Besserung der somatischen Symptome ein sich entwickelndes Delirium tremens kaschieren und so unter Umständen eine lebensbedrohende Situation für den Patienten schaffen kann.
Das Ziel unserer Arbeit ist es, die Wirkungen von Propranolol in dem psychischen und vegetativen Entzugssyndrom bei Abhängigkeit mittels polygraphischer Messungen sowie klinischer Dokumentation mit der AMP-Skala (somatischer Belegbogen) und der Selbstbeurteilungsskala (Eigenschaftswörterliste) von Janke zu studieren. Die Ergebnisse sollen weiter auf mögliche antagonistische Wirkungen von Propranolol in den einzelnen Abhängigkeitssyndromen durchleuchtet werden, um die Zulässigkeit einer Untersuchung polyvalent Abhängiger unter Beweis zu stellen.

Unsere Studie schließt alle Arten von Abhängigkeitssyndromen ein, konzentriert auf den chronischen Alkoholismus, wobei dieser oft mit Medikamentenabusus aller Art kombiniert als polytoxikomanisches Bild vorliegt. Nur die Opiatpatienten sind durchweg monovalent abhängig. Wir betrachten die Entzugssyndrome also als eine unspezifische Einheit, in der zentrale und periphere Symptome als ein gemeinsames katecholamininduziertes Syndrom zu verstehen sind. Wir versuchen zu erforschen, ob es möglich ist, sowohl durch die anxiolytische als auch die direkte peripher-vegetative Wirkung von Propranolol die sich potenzierte Kreisreaktion Angst bzw. Spannung - Katecholaminausschüttung durch Sympathikusstimulation - Verstärkung der somatischen Symptome - intensivierte Spannung - Verlangen nach Droge, so zu blockieren, daß Propranolol die Entzugssyndrome signifikant verbessert und der Abhängige für eine spätere Behandlung und Rehabilitation besser motiviert ist.
Außerdem erhebt sich gleichzeitig die Frage, ob ein Vorbeugungseffekt durch Propranolol gegen delirante Zuständen möglich ist. Es sei noch einmal betont, daß wir auf Grund der möglichen Kaschierung eines Delirs durch

die somatische Verbesserung prädelirante Patienten aus der Studie herauslassen bzw. bei sich ankündigenden Delirien sofort auf Chlormethiazol (Distraneurin) umstellen.

2. Beschreibung der Patienten

Unsere Arbeit umfaßt 60 Patientinnen,welche mit akuten Entziehungssyndromen unterschiedlichster Art in die geschlossene Aufnahme-Abteilung an der psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf eingeliefert wurden. Das Alter der Patientinnen schwankte zwischen 17 und 61 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 34,6 Jahren.
In die Studie wurde jede Neuaufnahme einer Süchtigen, deren letzter Alkohol- bzw. Tabletten- oder Opiatgebrauch mindestens 24 Stunden vor Beginn der Studie zurücklag, eingereiht.
Da erstens die Auffangrate der Suchtpatientinnen sehr groß war (zur Zeit der Studie war jede 5. Patientin der Frauenaufnahme A eine Suchtpatientin), und zweitens körperliche wie psychische Kontraindikationen gegen den Einsatz von Propranolol bestehen, wurden einige Selektionskriterien aufgestellt, um der Studie adaequate Probanden zuzuführen.
Es wurden Patientinnen ausgeschlossen, die hirnorganische Abbauzeichen aufwiesen, die eine Myokardinsuffizienz, schwere Herzrhythmusstörungen - wie zum Beispiel partiellen oder totalen atrio-ventrikulären Block-, eine Bradykardie unter 60/min, eine Hypotonie (systolische Werte unter 100 mm Hg), einen schweren Leberschaden, ein Asthma bronchiale, eine allergische Rhinitis oder einen Diabetes mellitus zeigten bzw. in der Anamnese darüber berichteten.
Patientinnen, die zwar akut intoxikiert eingeliefert wurden, auf der anderen Seite aber im Vordergrund stehende Symptome schwerer psychotischer Zustände wie den Schub einer Schizophrenie oder eine Cyclothymie aufwiesen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zum einen

benötigen solche Patientinnen Neuro- bzw. Thymoleptika, die mit der Propranololwirkung interferieren können, zum anderen ist eine adaequate Kooperation und Einsicht in den Ablauf der Studie kaum zu erwarten.
In einem kurzen Interview vor Eintritt in die Untersuchungen wählten wir weiter nach folgenden Kriterien aus: es sollte sich nach Möglichkeit um Abhängige mit einer chronischen, mehrjährigen Suchtgeschichte handeln, die bis mindestens 24 Stunden vor ihrer Einlieferung Drogenmißbrauch betrieben hatten und mittelschwere bis schwere, akute Abstinenzsymptome zeigten. Prädelirante bzw. delirante Patientinnen wurden wegen der schon im Kapitel Arbeitshypothese beschriebenen Gefahren ebenfalls nicht mit einbezogen. Als wichtig erschien es uns weiter, daß die zu untersuchenden Patientinnen nach eingehender Information über den Ablauf der Studie ein gewisses Maß an Kooperationsbereitschaft und - fähigkeit zeigten. Sie sollten für die Untersuchungen ausreichend laufen, schreiben und lesen können und der Studie positiv gegenüber stehen.
Diagnostisch fanden sich in der Untersuchung unter den 60 Probanden, einschließlich 10 Ausfällen, 2 chronische Alkoholikerinnen, 14 Alkohol-, Hypnotika- und Tranquilizerabhängige, 16 Hypnotika-, Tranquilizer- und Analgetikaabhängige und 8 Opiatabhängige (siehe Tabelle 1).
Nach einem Zufallsschema gaben wir in Doppelblindanordnung 3 x 50 mg Propranolol pro Tag (8.00Uhr-16.00 - 22.00 Uhr) und bei Opiatabhängigen bis zu 4 x 50 mg/die, wobei die Patientinnen eventuell bis zu zwei Wochen, wenn sie nicht entlassen wurden, weiter mit Propranolol behandelt werden konnten.
Sollte eine Patientin während der Studie prädelirant werden und Distraneurin benötigen, wurde sie aus der Versuchsreihe herausgenommen und umgestellt.
Die Untersuchungszeit betrug 8 Tage - Tag 0 (Leeruntersuchung) - und 7 Behandlungstage, wobei die Beurteilung mit den beiden oben genannten Bewertungsskalen sowie

mittels einer polygraphischen Vierkanal-Aufzeichnung einmal täglich durchgeführt wurde. Täglich wurde eine klinische Kontrolle des Zustandes, am Anfang und am Abschluß der Untersuchung Labortests bei jeder Probandin durchgeführt.

3. Methodik

Bei der Durchführung unserer Klinikstudie achteten wir besonders darauf, eine möglichst standardisierte und kontrollierte Untersuchungsmethodik anzuwenden und die Umgebung, in der sie stattfand, so neutral wie möglich zu halten.
Alle Probandinnen, die für die Studie in Frage kamen, wurden sofort bei ihrer Einweisung in der geschlossenen Frauenaufnahmestation untergebracht. Dort sollte vor allem verhindert werden, daß die Abhängigen während ihres Klinikaufenthaltes sich Zugang zu Alkohol, Tabletten oder Heroin verschafften. Außerdem besteht bei Abhängigen je nach Schwere der Entzugssymptomatik schon nach einigen Tagen der Entgiftungsphase Fluchtgefahr, da das Verlangen nach der Droge,und die damit verbundenen Rückkehr in das alte, vertraute soziale, psychologische und ökonomische Milieu meist stärker ist als die Motivation zu einer langen, alles umstellenden Rehabilitationsphase.
Leider war es nur schwer möglich, unerwünschte Kontakte der Probandinnen untereinander zu unterbinden. Auf Grund der großen Prozentzahl an Suchtpatientinnen auf der Aufnahmestation hielten sich dort ständig 2 - 5 Patientinnen auf, die ihre Erfahrungen, die sie in der Studie gesammelt hatten, untereinander austauschten. Es lag also beim Stationspersonal, diese Kontakte so weit wie möglich zu unterbinden, bzw. beim Untersucher, einmal Solidaritätsbekundungen gegen die Studie und sonstige Absprachen, besonders was die subjektive Beurteilungsskala betrifft, mit technischen und psychologischen Mitteln weitgehend einzuschränken.

Um die Studie in Doppelblindform durchzuführen, wurden der Station von 1 - 60 durchnumerierten Medikamentenschachteln zur Verfügung gestellt, die entweder Propranolol oder Placebo enthielten. Am Ende der Studie wurde vom Untersucher ein vom Arzneimittelhersteller versiegelter Umschlag geöffnet, aus dessen Code ersichtlich wurde, wer von den 60 Probanden Propranolol bzw. Placebo erhalten hatte.
Im Rahmen der normalen Stationsarbeit wurde täglich dreimal Puls, Blutdruck und Temperatur gemessen. Außerdem wurden vor Beginn (Leertag) und nach Abschluß der Untersuchungen (7. Tag) Laboruntersuchungen wie Blutbild, Urin, Bks, Blutzucker, Rest-Harnstoff, Leberstatus durchgeführt.Die Studie selbst dauerte pro Patientin 8 Tage einschließlich eines Leertages (Tag 0), an dem zwar das gesamte Untersuchungsprogramm lief, aber noch keine Medikation verabreicht wurde. Dies geschah mit dem Ziel, vor Wirkungseintritt von Propranolol eine möglichst objektive Beurteilungsbasis über die Entzugssymptomatik jeder Probandin zu erhalten, um diese später mit den Entzugsdaten unter Propranolol- bzw. Placeboeinfluß zu vergleichen. Um eine standardisierte Untersuchungsmethodik zu gewährleisten, wurden die Patientinnen jeden Tag zur selben Zeit vom selben Untersucher in denselben Räumlichkeiten untersucht. Gegen 16.00Uhr jeden Tages holte der Untersucher die erste Probandin der laufenden Studie persönlich von der Station ab und geleitete sie zu einem Vorraum des technischen Untersuchungszimmers, wo ihr der EWL-Beurteilungsbogen zum Selbstausfüllen vorgelegt wurde.

Diese EWL-Skala beinhaltet 82 körperliche Symptome oder Symptombeschreibungen, wie "Kribbeln oder Brennen in Händen oder Füßen, Schwitzen an den Innenhandflächen, flaues Gefühl im Magen, Frösteln, gestörter Bewegungsablauf, Herzklopfen, erhöhter Speichelfluß, heiße oder rote Ohren, Zusammenziehen des Magens, Händezittern,

Durchfall, Schwitzen am ganzen Körper usw.", also durchaus gleiche Symptome, die nur differenziert oder unterschiedlich formuliert wurden, aber sich allesamt spezifisch auf die akute Entzugssymptomatik bezogen. Die Probandin hatte nun die Aufgabe, ihren augenblicklichen körperlichen Zustand und ihre subjektiven Beschwerden mit den vorgegebenen 82 Eigenschaftswörtern zu vergleichen und die für sie zutreffende Stärke des Einzelsymptoms in einer von 0 - 6 reichenden Zahlenskala anzukreuzen.

Beispiel:

Mundtrockenheit

0	1	2	3	4	5	6
überh. nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

Nach etwa 10 Minuten wurde die Probandin zur polygraphischen Messung in den eigentlichen Untersuchungsraum gebeten. Dort erhob die Untersuchungsperson nach weiteren 10 Minuten an Hand des AMP - Systembogens einen objektiven somatischen Befund. Anschließend geleitete sie die Probandin zurück auf die Station, um die zweite Patientin für denselben Untersuchungsgang abzuholen. Im Durchschnitt wurden pro Tag 2 - 5 Patientinnen in gleicher Reihenfolge über etwa 30 Minuten nacheinander untersucht, wobei Neuaufnahmen in die Studie am Ende eingereiht wurden.

Wir versuchten eine möglichst neutrale Umgebung zu bieten, das heißt, die untersuchten Personen hielten sich während des Untersuchungsganges in komfortablen, sicheren und standardisierten Räumlichkeiten auf und hatten währenddessen nur Kontakt zum Untersucher. Eine Diskussion über den Zustand der Patientin wurde mit Hinweis auf den behandelnden Stationsarzt weitgehend vermieden. Fragen und Diskussionen über die Studie selbst beschränkten sich auf wenige Informationen, die der Untersucher der Probandin im Anfangsinterview in Zusammenhang mit deren Einverständnis zur Studie gab. Es lag also im psychologischen Einfühlungsvermögen des

Untersuchers den verbalen Kontakt auf die technische Durchführung zu beschränken und nur minimal, meist formal mit der Probandin zu kommunizieren, um jegliche Beeinflussung zu vermeiden.
Leider war eine Kontaktaufnahme der Patientinnen untereinander außerhalb der Untersuchungszeit nicht zu vermeiden, da der überwiegende Teil auf derselben Station untergebracht war. So war es durchaus denkbar, daß zum Beispiel neu in die Studie aufgenommene Personen von vornherein von den bereits behandelten Probanden entweder negativ oder zu positiv manipuliert wurden und so vor allem die Beweiskraft des Selbstbeurteilungsbogens in Frage zu ziehen ist. Gerade Alkohol- und Drogenabhängige Patienten tendieren dazu,sich gegen den Arzt zu solidarisieren,falls sie keine starken Medikamente gegen ihre Entzugssymptome erhalten. Absprachen, Verschleierung der wahren Symptomatik, Motivationsverlust usw. sind,vor allem,was die subjektiven Tests betrifft, durchaus in Betracht zu ziehen.
Eine wichtige Aufgabe des Untersuchers bestand also darin, den Probandinnen einzuschärfen, was wichtig für den weiteren Werdegang die richtige Angabe der subjektiven Beschwerden und ein ausreichendes Maß an Kooperation sei.

Die tägliche Untersuchung begann mit Ausfüllen der Selbstbeurteilungsskala EWL (Eigenschaftswörterliste) von Janke u.a. durch die einzelnen Probandinnen selbst
Zum überwiegenden Teil erfüllten die Patientinnen diese Aufgabe gewissenhaft und für die Studie relevant. Zwei Patientinnen kreuzten durchgehend "0 - überhaupt nicht" an und mußten auch wegen sonstiger mangelnder Kooperation aus der Studie herausgenommen werden.
Einige Patientinnen, die unter schweren Entzugssymptomen während der ersten Tage litten und kaum die nötige Konzentration zur Ausfüllung der Skala besaßen, wurden eine längere Bearbeitungszeit und Erklärungshilfen durch den

Untersucher mit möglichst geringer Beeinflussung durch denselben gewährleistet.
Kurzsichtigen Patientinnen, die ihre Brille zu Hause vergessen hatten, mußte der Untersucher jede Frage einzeln vorlesen und die Antwort in die Zahlenskala eintragen, bis die Brille durch einen Angehörigen gebracht worden war.
Von einigen Patientinnen wurde das sich ständig wiederholende Ausfüllen der Fragebogen besonders gegen Ende der Untersuchung als lästig und mehr als Pflichtübung empfunden, so daß eine verstärkte Motivation nötig war, um eine für die spätere Gesamtbeurteilung adaequate Selbstbeurteilung zu erhalten.
Nach vollständigem Ausfüllen der Selbstbeurteilungsskala wurde die Probandin in den eigentlichen Untersuchungsraum gebeten. Dort befand sich ein Stuhl für die Patientin, eine größere Ablage für Arbeitsmaterial und ein polygraphisches Zwölfkanal-Gerät, von dem für unsere Arbeit lediglich vier Kanäle benutzt wurden.
Erstens wurden der Patientin mit Kontaktcreme und Gummistirnband links und rechts am Kopf fronto - zentral und zentro - occipital vier Elektroden angelegt und so mit vier Ableitungen im ersten Kanal ein EEG geschrieben. Am rechten Ohr oder der linken Hand wurde für alle Ableitungen ein Erdenkabel befestigt.
Zweitens leiteten wir vom rechten und linken Arm jeder Probandin nur in Form der ersten Eindhoven'schen Ableitung ein EKG ab, um die Pulsfrequenz objektivieren zu können. Die Schreibung und Ableitung dieser ersten beiden Kanäle verlief ohne Probleme.
Drittens legte der Untersucher der Probandin am linken Ohr gegenüber der Erdleitung und auf der Beugeseite des Handgelenkes mittels dünnen Gummibefestigungen zwei Elektroden an. So sollte im dritten Kanal mittels oberflächlicher elektro-myographischer Untersuchung der agonistischen Muskeln des Unterarms der Entzugstremor der Abhängigen registriert werden. Dabei wurden Amplitude und Frequenz/Sekunde der tremorinduzierten myographischen Potentiale

aufgezeichnet. Während der zehnminütigen polygraphischen Untersuchung hatte die Probandin auf einem Stuhl Platz zu nehmen, auf ein Kommando bei Einschalten des Polygraphen die Augen zu schließen und die beiden Arme im rechten Winkel zum Körper in gestreckter Position zu halten.
Die Ableitung eines Tremors stellt wie aus der Literatur bekannt ist die Untersucher oft vor messtechnische Probleme.Vergleicht man unsere Tremormessung mit der anderer Autoren, so ist daran zu denken, daß unsere Patientinnen schwer chronisch Abhängige mit sichtbarem, grobem Tremor von mäßiger bis weiter Amplitude belastet waren.
Viertens wurden der Patientin an der Dorsalseite der Hand zwei weitere Elektroden befestigt, über welche im vierten und letzten Kanal die psycho-galvanische Hautreaktion registriert wurde. Wir benutzten dabei als Reizmittel Überraschungssignale wie Händeklatschen oder andere Geräusche, neutrale verbale Reize und affektgeladene Stimuli, wie zum Beispiel etwa 7 Schlüsselwörter pro Patient, die mit der spezifischen Konfliktsituation oder den spezifischen Umständen der Abhängigkeit in Verbindung standen. Beim Anfangsinterview stellte der Untersucher diese spezifischen Reizworte zusammen.
Dies sei am Beispiel einer 60-jährigen reaktiv-depressiven Alkohol- und Barbiturat-Abhängigen erläutert:
Im Anfangsinterview teilte die Patientin mit, sie könnte nachts schlecht schlafen und brauchte eine größere Menge Schlaftabletten, meist Betadorm. Ihr Mann käme öfters lange nicht nach Hause, sie fühle sich dann so verlassen und einsam und um ihre Trauer zu vergessen müßte sie einige Schnäpse trinken, zumeist Doppelwacholder. Sie sei sich einer Krankheit bewußt, habe aber Angst vor dem Krankenhaus und in ihrer Depression oft an Selbstmord gedacht.
Aus diesen Äußerungen der Patientin suchten wir die 7 Reiz- und Konfliktworte "Mann, schlafen, Krankenhaus, Betadorm, Schnaps, Selbstmord, Doppelwacholder" heraus. Während der polygraphischen Untersuchung las der Untersucher diese Worte laut vor, wodurch sich bei der Patien-

tin auf Grund von gesteigerter Erregung die Hautspannung änderte, was im vierten Kanal als Kurvenausschlag registriert wurde. Nach Abfallen der Kurve und einer Ruhezeit von etwa 15 Sekunden wurde das nächste Wort laut vorgetragen.
Zwischen die Konfliktworte blendeten wir in den gleichen Zeitabständen Geräuschstimuli wie Händeklatschen und schrilles Pfeifen ein, um auch durch andere Reize den Angst- und Spannungszustand der Probandin objektivieren zu können.
Da nach einigen Tagen eine Gewöhnung der Patientinnen an die Reizstimuli nicht auszuschließen war, ein Austausch derselben eine Verlaufsbeurteilung aber verfälscht hätte, änderten wir die Reihenfolge der oben genannten Stimuli bei jeder Aufzeichnung.
Nach der gleichzeitigen Registrierung aller vier beschriebenen Kanäle wurden alle Elektroden von der Probandin entfernt und im selben Raum der dritte und letzte Teil der täglichen Untersuchung durchgeführt.
In einer Art Tagesgespräch über den körperlichen Zustand der Patientin versuchte der Untersucher einen objektiven somatischen Tagesbefund zu erheben. Er hielt sich in diesem Gespräch an das Schema des AMP-Bogens, um Gesprächsausschweifungen und damit verbundene Ungenauigkeiten in der Beurteilung zu vermeiden. Auf der anderen Seite hätte eine zu schematisierte Befragung nach dem AMP-Bogen leicht eine Suggestivwirkung auf die Probandin zur Folge, so daß uns eine Mischung aus Gespräch und Schema für einen objektiven Befund durch den Untersucher am günstigsten erschien.
Auch bei der AMP-Erhebung war gegen Ende der Studie allerdings in geringerem Maße als bei den Selbstbeurteilungsbögen ein Gewohnheitsdenken und eine Ermüdung gegenüber den sich ständig wiederholenden Fragen festzustellen.
Die anfangs zum Teil erstaunlich große Kooperationsbereitschaft der Patientinnen wurde einmal durch die Besserung des Allgemeinbefindens, durch den damit ver-

bundenen Wunsch nach Entlassung und das als lästig erscheinende tägliche Untersuchungsprogramm von sich einschleichender Ungenauigkeit der Angaben über den eigenen Zustand abgelöst.
So gab es,wie schon oben erwähnt, von den 60 in die Studie aufgenommenen Probandinnen 10 Ausfälle: 2 Patientinnen, die durchweg "überhaupt nicht" in der EWL-Skala ankreuzten, die zuletzt erwähnten 2 Opiatabhängigen und die beiden Alkoholikerinnen. Die übrigen 4 Ausfälle ergaben sich durch technische Pannen.
Die übrigen 50 Probandinnen, auf denen die Ergebnisse der Untersuchungen basieren, zeigten überwiegend große Kooperationsbereitschaft , besonders diejenigen, die zu einer sich anschließenden Rehabilitationstherapie zu motivieren waren.

4. Ergebnisse

Bei der Entschlüsselung des Codes von 60 Medikamentenpackungen wurde ersichtlich, daß die einzelnen diagnostischen Gruppen, wie in Tabelle 1 gezeigt wird, durchweg zu gleichen Anteilen mit Propranolol und Placebo behandelt wurden.

	Propranolol n = 30	Placebo n = 30
chronische Alkoholikerinnen	11	11
polyvalent Alkohol-,Hypnotika-, Tranquilizer- und Analgetikaabhängige	7	7
monovalent Hypnotika-, Tranquilizer- und Analgetikaabhängige	7	9
Opiatabhängige	4	4

Tabelle 1. Behandelte diagnostische Gruppen

Wir verglichen nun die Propranolol- mit der Placebogruppe hinsichtlich der Verbesserung ihrer Entzugssymptomatik während der Studie, indem wir eine abgestufte Änderungsskala aufstellten (Tabelle 2). Diese Änderungen beziehen sich sowohl auf die AMP - wie auf die Selbstbeurteilungsskalen und korrelieren mit den polygraphischen Messungen auf dem 1 %igen Niveau. Mit Propranolol behandelt zeigten 68,1 % der Patientinnen eine starke bis leichte Besserung, 9,1 % blieben unverändert, 18,2 % verschlechterten sich und 4,6 % wurden delirant.
In der Placebogruppe wurden lediglich 10,6 % stark bis leicht gebessert, 14,1 % blieben unverändert, 68,1 % verschlechterten sich immerhin und 7,2 % wurden delirant.

	Propranolol n = 30	Placebo n = 30
Ausfallquote (s.o.)	8	2
Delirante Zustände ab Tag 2 der Behandlung	1	2
Andere Verschlechterungen	4	19
Unverändert	2	4
Leicht gebessert	3	0
Gebessert	9	3
stark gebessert	3	0

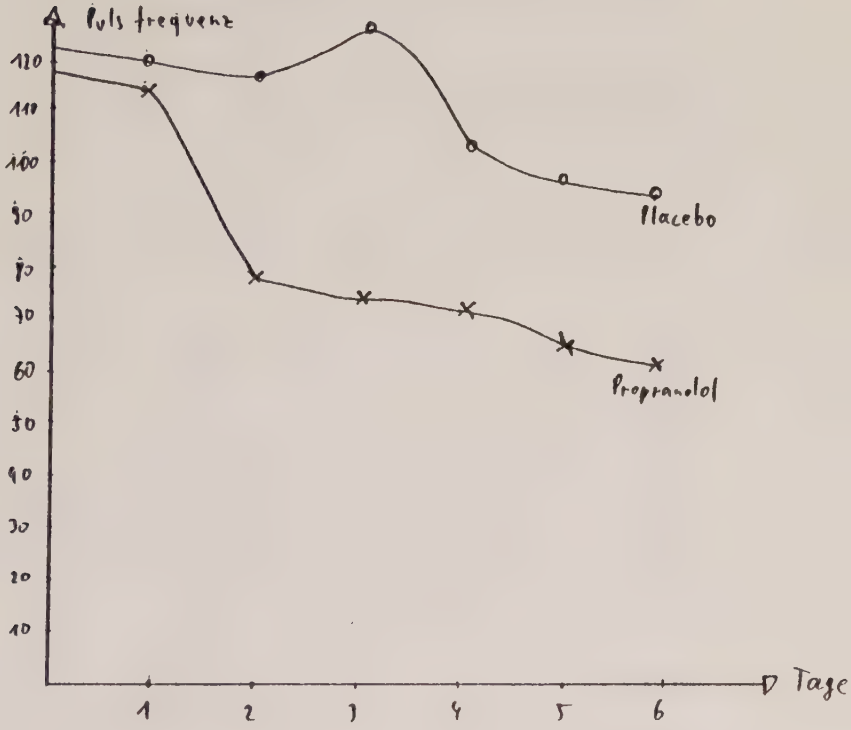
Tabelle 2. Vergleichsergebnisse hinsichtlich Änderung der Entzugssymptomatik

Die These, Propranolol habe einen vorbeugenden Effekt auf delirante Zustände, ließ sich nicht aufrecht erhalten. Es gab keine eindeutigen Unterschiede in der Delirprophylaxe zwischen Placebo- und Propranololgruppe bei allerdings wenig aussagekräftigen Zahlen (1 : 2).

Wie schon erwähnt beruhen die Vergleichsergebnisse sowohl auf den subjektiven Selbstbeurteilungsskalen und den durch den Untersucher ausgefüllten AMP-Bögen als auch auf den polygraphischen Messungen, die sich als sehr wichtig für die Objektivierung erwiesen. Im folgenden sei deshalb die Ergebnisse der vier polygraphischen Messungen im Detail erläutert:

1) Die EEG-Aufzeichnungen zeigten in der Propranolol-gruppe ein Verschwinden der muskelinduzierten Artefakte - eine Tatsache, die als ein Phänomen der allgemeinen Spannungsabnahme bewertet werden könnte, und die ab Tag 2 zu beobachten war. Außerdem zeigten die EEG-Aufzeichnungen eine starke Abnahme des Beta-Wellen-Indexes und der Theta-Wellen.
   Im allgemeinen konnten wir eine leichte Abnahme in der Alpha-Wellen-Frequenz sowie eine starke Abnahme ihrer Amplituden (ab Tag 3-4 der Behandlung bis zu deren Ende), mit einer besseren Modulation der Alpha-Wellen feststellen.
   Bei den Placebo-Patientinnen fanden wir im Gegensatz zu der Propranolol-Gruppe eine leichte Zunahme des Beta-Wellen-Indexes, die am Tag 2-3 den Höhepunkt erreichte, um danach eine leichte abnehmende Tendenz bis zum Ende der Untersuchung zu zeigen. Außerdem bleiben die Theta- und Alpha-Wellen in der Placebo-Gruppe unverändert:
   die Alpha-Wellen erschienen unregelmäßig mit einem Index von 15 %.
2. Die EKG-Aufzeichnung zeigt, daß die Pulsfrequenz in der Propranolol-Gruppe eine rückläufige Tendenz hatte, die am ersten Tag der Behandlung einsetzte, am dritten Tag zu einer Bradykardie führte, um nachher auf den normalen Wert zurückzugehen.
   In der Placebo-Gruppe blieben die Pulsfrequenzen konstant (mit Ausnahme einer Zunahme am Tag 3).

Abbild. 1 zeigt den Verlauf der Mittelwerte. Man erkennt einen Abfall in beiden Versuchsgruppen, jedoch einen wesentlich erheblicheren in der Gruppe mit Propranolol.



Abbild. 1 Verlauf der Pulsfrequenz (Mittelwerte)

Tabelle 3 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen für die Meßzeitpunkte bei der Pulsfrequenz

---

Mittelwerte und Standardabweichungen sind nur richtig, wenn die Ergebnisse in Gruppen eingeteilt sind.

N=25 Mittelwerte und Standardabweichungen für Gruppe 1 (Propranolol)

Mi.	118.88	114.64	78.00	75.12	72.20	66.00	62.24
ST.	11.31	7.74	6.40	2.86	3.44	5.26	5.21

N=25 Mittelwerte und Standardabweichungen für Gruppe 2 (Placebo)

Mi.	126.48	119.68	116.48	126.48	104.48	96.32	91.12
ST.	7.10	7.18	7.88	7.10	7.77	7.09	6.83

Tabelle 3. Meßzeitpunkte bei der Pulsfrequenz

Tabelle 4 zeigt im unteren Teil die p-Werte für verschiedene multivariate Testkriterien der Globalhypothese unterschiedlicher Kurvenverläufe. Danach besteht kaum Zweifel an einem Substanzeffekt ($p < 0{,}001$).

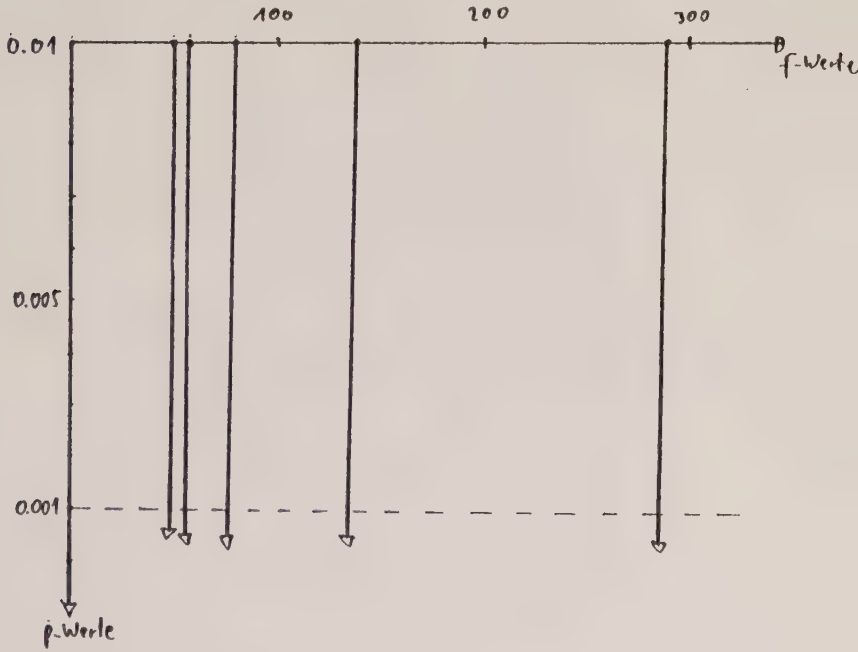
Univariate F Werte bei einem Freiheitsgrad von 1,48						
1.78	138,85	294.11	80.97	57.87	49.12	
Signifikanz p<						
0.28	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	
Diskriminanzfunktionswerte						
Lambda= 17.17 (=100.0)		0.66	-0.35	-1.01	0.47	-0.15 -0.2
Normalisierte Diskriminanzfunktion		5.49	-3.21	-9.11	4.52	-1.56 2.27

Das Maximum der Diskriminanzfunktion, was ein univariates F(1.48) liefert = 824.12

Hotellingspur = 17.17
Chi-quadrat = 824.12 mit 6 DF, $p < 0.001$

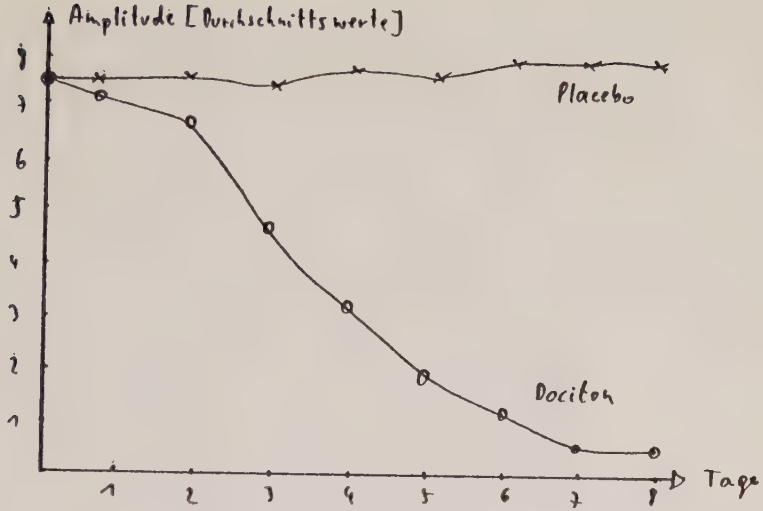
Roy S. größtes Eigenwertkriterium Theta = 0.94 S=1
M=2.0 N=20.5
Ähnlichkeitsverhältnis =0.055 Asymptotische Chi-quadrat
=130.49 mit 6 DF p < 0.001
Exaktes F für Ähnlichkeitsverhältnis ist 123.05 mit
6.43 DF p < 0.001

Tabelle 4. Multivariate Testkriterien der Globalhypothese bei der Pulsfrequenz

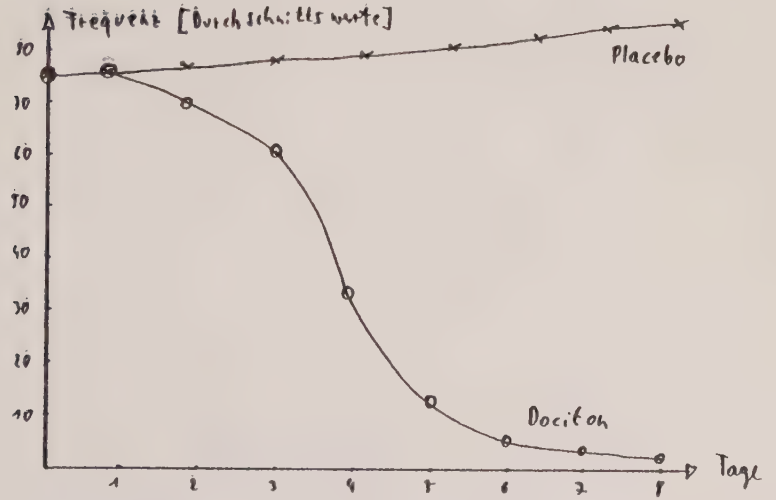


Abbild. 2. p-Werte für verschiedene Testkriterien der Globalhypothese bei der Pulsfrequenz

3.) Auf Grund messtechnischer Probleme konnten bei der Tremormessung nur Änderungstendenzen in die Ergebnisse eingehen. Durch die Anlegung simpler Elektroden konnten wir nur größere Unterschiede zwischen groben und feinschlägigem Tremor feststellen. Die Schreibung des Tremors mittels EMG war allgemein zu Beginn der Studie sehr gut durchzuführen, da die meisten Patientinnen am Anfang ihrer Entzugsphase einen ausgeprägten groben Tremor zeigten, der zum Ende unserer Untersuchungsphase in einen diskreteren feinschlägigen Tremor überging, der nur noch ungenau zu registrieren war.
In der Propranolol-Gruppe zeigten die elektromyographischen Aufzeichnungen des Tremors eine deutlich rückläufige Tendenz mit Abnahme der Frequenz und der Amplitude. Der Tremor war am 1.-2. Tag am stärksten, ging bis zum 6. Tag stark zurück, wobei Frequenz und Amplitude am 4.-5. Tag am stärksten abnahmen (Abbild. 3 und 4). Gegen Ende der Studie lag kein oder ein nicht eindeutig zu registrierender feinschlägiger Tremor vor.
In der Placebo-Gruppe hingegen nahm die Frequenz und die Amplitude des abgeleiteten Tremors zu. Es gab dabei unterschiedliche Tagesschwankungen, jedoch hielt die Zunahme des Tremors bis zum Ende der Studie an, wobei auch in den letzten Tagen ein starker, wenn auch überwiegend feinschlägiger Tremor registriert wurde.



Abbild. 3. Änderung der Tremoramplitude unter Dociton bzw. Placebo



Abbild. 4. Änderung der Tremorfrequenz unter Dociton bzw. Placebo

4.) Die galvanische Hautreaktion (PGR)wies hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den folgenden Punkten auf: allgemeine Dauer der Reaktion auf Signale und Schlüsselwörter, Amplitude und positive oder negative Richtung der Reaktion bezogen auf die verschiedenen Stimuli. Die Latenzzeit zwischen dem Anfang des Signals und der Reaktion zeigte in der Propranolol-Gruppe, daß die affektive Labilität ausgeglichen wurde, d.h. die Intervalle wurden länger trotz der emotionalen Wirkung der Schlüsselwörter. Ein Lerneffekt wurde durch tägliche Umstellung der Stimulireihenfolge eingeschränkt und dürfte allein nicht so ausschlaggebend sein. Ab Tag 3 bis zum Ende der Untersuchung konnten wir viel längere Latenzzeiten registrieren. Diese Latenzzeiten näherten sich denen an, die durch neutrale Stimuli wie Händeklatschen oder Pfeifen hervorgerufen wurden und bei denen eine emotionale Beziehung nicht vorlag.
Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für die vier Meßzeitpunkte bei der variablen PGR.

Mittelwerte und Standardabweichung sind nur richtig, wenn die Ergebnisse in Gruppen eingeteilt sind.

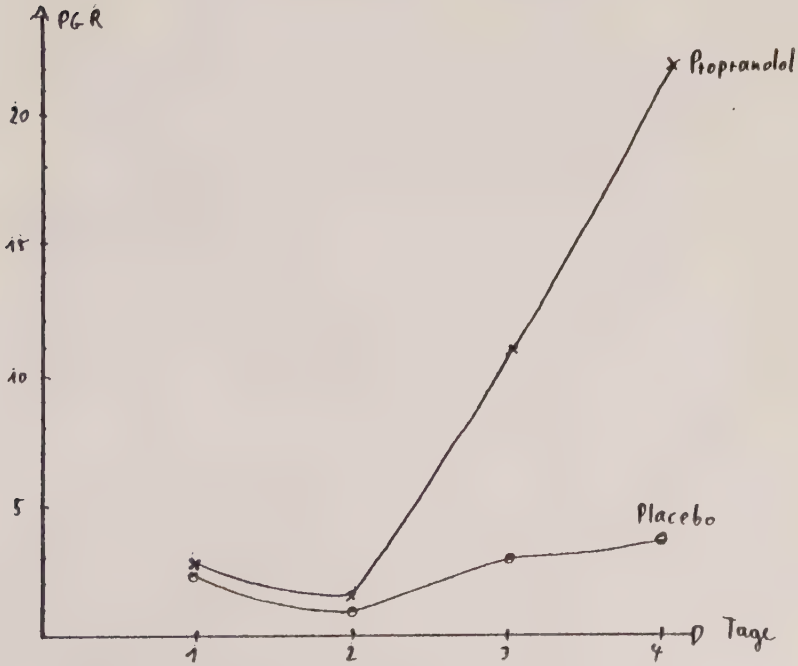
N=25 Mittelwerte und Standardabweichung für Gruppe 1 (Propranolol)

Mittelwerte	2.85	1.31	10.64	22.68
Standardabw.	0.44	0.31	0.62	2.56

N=25 Mittelwerte und Standardabweichung für Gruppe 2 (Placebo)

Mittelwerte	2.30	0.99	2.90	3.57
Standardabw.	0.43	0.34	0.50	0.50

Tabelle 5. Meßzeitpunkte bei der variablen PGR



Abbild. 5. Verlauf der Mittelwerte bei der PGR

Abbildung 5 zeigt den starken Einfluß, den Propranolol gegenüber Placebo auf die psychogalvanische Reaktion ausübt mit einem starken Anstieg nach dem 2. Meßzeitpunkt.
Tabelle 6 zeigt, daß der Unterschied zwischen beiden Zeitverläufen statistisch gesichert ist ($p < 0.001$).

Univariate F Werte bei einem Freiheitsgrad von 1,48

2.33	1293.41	1368.74

Signifikanz p<

0.13	0.001	0.001

Diskriminanzfunktionswerte

Lambda=55.66 (=100.0)	0.44	-0.96	-0.32

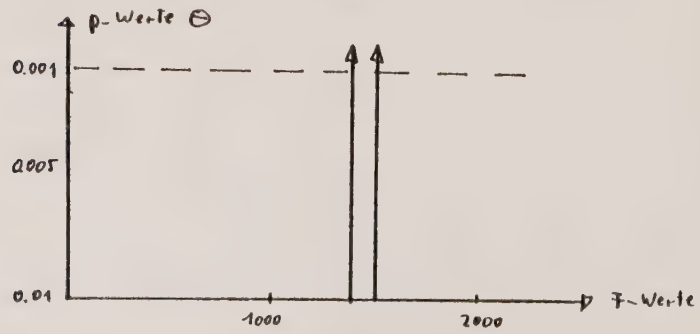
Normalisierte Diskriminanzfunktion

0.24	-0.68	-0.56

Das Maximum der Diskriminanzfunktion, was ein univariates F(1,48) liefert = 2671.55

Hotelling-spur=55.66
Chi-square=2671.55 mit 6DF $p < 0.001$
Ähnlichkeitsverhältnis=0.0177 Asymptotische Chi-quadrat =187.72 mit 3DF $p < 0.001$
Exaktes F für Ähnlichkeitsverhältnis ist 853.41 mit (3,46) DF, $p < 0.001$

Tabelle 6. Multivariate Testkriterien der Globalhypothese bei der PGR.



Abbild. 6. p-Werte für verschiedene Testkriterien bei der PGR

Den Ergebnissen der objektiven polygraphischen Messungen sei nun die detaillierte Auswertung der subjektiven Selbstbeurteilungsskalen EWL-und der AMP-Bögen gegenübergestellt:

Zur Auswertung der EWL-Selbstbeurteilungsskalen standen 50 Patientinnen zur Verfügung, 22 in der Dociton-gruppe, 28 in der Placebogruppe. Der Unterschied bezüglich der Ausfallrate ist auffällig (0,05 P 0,10, Fishers genaue Wahrscheinlichkeit).

	Anzahl der Probandinnen	Schlaf-mittel	Alkohol	Opiate	Schlaf-mittel + Alkohol
Dociton	22	3	12	2	5
Placebo	28	8	9	4	8

Tabelle 7: Aufschlüsselung nach 4 Ursachen

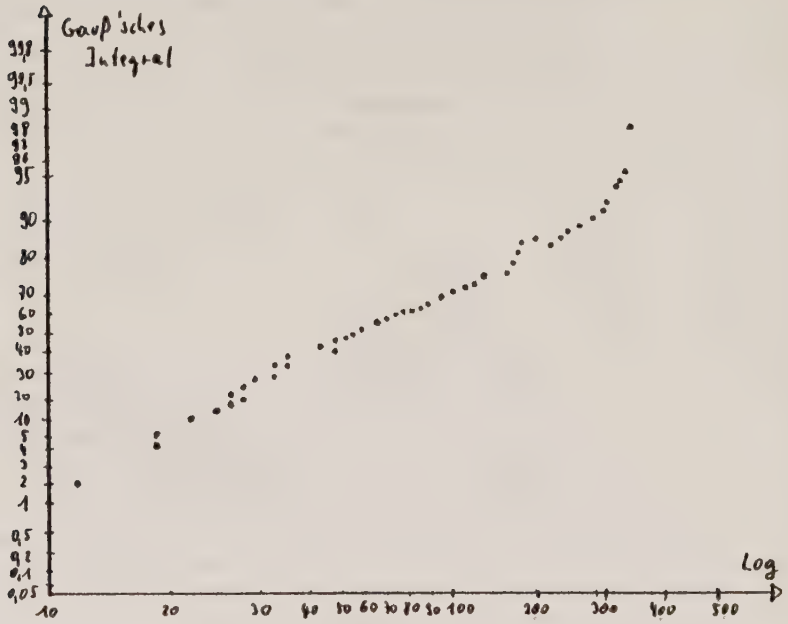
Es bestehen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, die sich jedoch nur auswirken dürften, falls die Untergruppen unterschiedlich reagieren.

Die 82 Test-Items wurden zunächst nach den von Erdmann, Janke, Lehmann und Suschka definierten 9 Subskalen zusammen gezogen:

1) Kreislauf (Zentral), 13 Items
2) Atmung, 4 Items
3) Peripherer Kreislauf, 4 Items
4) Muskelsystem, 15 Items
5) Gastro-intestinaler Trakt, 19 Items
6) Haut, 3 Items
7) Thermoregulation, a) Vasodiltation, 13 Items
8) Thermoregulation, b) Vasokontriktion, 7 Items
9) Allgemein, 4 Items

Als 10. Variable kommt dazu noch ein Global-Gesamtwert aller Items.

Bei der Betrachung der 10 Variablen fällt auf, daß die Streuung der Werte ganz erheblich ist. Um einen Eindruck von der Spannweite und der Form der Verteilung zu geben, wurde der Gesamtwert (Variable 10) vor der Behandlung in ein Wahrscheinlichkeitsnetz mit logarithmischem Maßstab eingezeichnet (Abbild. 7).



Abbild. 7 Gesamt-Score vor Behandlung im Wahrscheinlichkeitsnetz

Die Werte streuen von 8 - 324. Der Wert 8 wurde in der Zeichnung weggelassen, weil der Abzissenmaßstab sonst nicht ausgereicht hätte. Man entnimmt der Zeichnung, daß man mit logarithmischer Transformation der Werte angenäherte Normalverteilung vorliegen hat, so daß

die sogenannten parametrischen Verfahren, wie z.B. t-Test und Varianzanalyse, durchaus anwendbar sind. Man sieht auch, daß keine Häufungen bestimmter Gruppen auftreten, so daß hier von einer Homogenität der Ausgangslage ausgegangen werden kann.
Es bleibt jedoch die Möglichkeit, daß bei der individuellen Reaktion die Art des Entzuges determinierend sein kann.
Auch könnte die Ausgangslage einen Einfluß ausüben, indem etwa die hohen Werte sich anders entwickeln als die niedrigen. Diese Frage soll deshalb über eine Kovarianzanalyse mit überprüft werden.
Der Versuchsplan hat eine Erhebung der Test-Daten an 8 aufeinander folgenden Tagen vorgesehen. Jedoch waren bei jeder Patientin ein oder zwei Erhebungen, bedingt durch organisatorische Schwierigkeiten, ausgefallen. Wegen dieser fehlenden Daten ist eine vollständige Verlaufskurvenanalyse nicht möglich. Es sollte daher nur die Veränderung von Tag 0 (vor Behandlung) zu Tag 2 und von Tag 0 zu Tag 4 untersucht werden.
Für die 10 Variablen am Tag 2 wurde mittels Kovarianzanalyse untersucht, ob die folgenden Faktoren von Einfluß sind:

1) Ausgangswert
2) Gruppe (Art des Entzuges, 4 Gruppen)
3) Wechselwirkung Behandlung mal Gruppe
4) Wechselwirkung Behandlung mal Ausgangswert
5) Behandlung (Dociton - Placebo).

Wegen der stark ungleichen Gruppengröße war eine gewöhnliche (orthogonale) Kovarianzanalyse nicht durchführbar. Es wurden deshalb in bestimmter Reihenfolge reduzierte Linearmodelle berechnet.
Interessanterweise hängen die Gruppen (Art des Entzuges) nicht mit den Testwerten zusammen, auch nicht in Wechsel-

wirkung mit der Behandlung. Da sich die Gruppen also weder absolut noch in der Reaktion auf die Behandlung unterscheiden, kann man diese Einteilung also unberücksichtigt lassen.
Tabelle 8 zeigt Mittelwert und Standardabweichung jeweils vor und nach Behandlung für die 9 Subtests (logarithmisch-transformierte Werte) am Tag 2. Man sieht, daß die Unterschiede gering sind, wobei unter Dociton eine stärkere Behandlungswirkung als unter Placebo registriert wurde. Tabelle 9 zeigt im oberen Teil die univariaten Ergebnisse, im unteren Teil den Simultantest für die 9 Vorwerte; Tabelle 10 zeigt dasselbe für die Nachwerte. Abbildung 8 zeigt die delogarithmierten Parameter der 9 Subskalen für Dociton am Tag 0 und Tag 2. Abbildung 9 zeigt die delogarithmierten Parameter der 9 Skalen für Placebo am Tag 0 und Tag 2. Auf Grund der stärkeren Behandlungswirkung von Dociton fallen die Kurven in Abbildung 8 stärker ab.

Parameterwerte= B

9 Subskalen	Dociton Tag 0	Dociton Tag 2	Placebo Tag 0	Placebo Tag 2
1	1.182200	0.917089	0.894944	0.732581
2	0. 606955	0.436150	0.266806	0.200793
3	0.484308	0.323768	0.318655	0.237124
4	1.199536	1.056935	1.023432	0.868172
5	1.291144	1.067330	1.077772	0.840396
6	0.286169	0.167736	0.211746	0.153350
7	1.248434	1.086034	0.939304	0.821758
8	0.757215	0.580845	0.644369	0.480912
9	0.966311	0.798671	0.822438	0.563727

Standardabweichung der Parameterwerte = S.A. (B)

9 Subskalen	Dociton Tag 0	Dociton Tag 2	Placebo Tag 0	Placebo Tag 2
1	0.110254	0.113541	0.096030	0.098893
2	0.096408	0.089076	0.083970	0.077584
3	0.092009	0.081813	0.080139	0.071258
4	0.101168	0.091735	0.088116	0.079900
5	0.106408	0.100752	0.092680	0.087754
6	0.079928	0.067305	0.069617	0.058622
7	0.104796	0.113242	0.091276	0.098633
8	0.111294	0.113588	0.096936	0.098934
9	0.067196	0.091157	0.058527	0.079397

Tabelle 8. Mittelwerte und Standardabweichungen am Tag 0 und 2

Univariate F Werte bei einem Freiheitsgrad von 1,49

3.8599 7.0785 1.8432 1.7230 2.2864 0.4930 4.9480 0.5846 2.6067

Signifikanz p<

0.0522 0.0102 0.1776 0.1926 0.1332 0.5072 0.0289 0.0554 0.1090

Diskriminanzfunktion

Lambda=0.2076 0.021976 0.129053 0.017415 0.012699 0.022246 -0.091103 0.028146 -0.050147 0.023012

Norm.Diskriminanzfunktion -0.011364 0.058357 0.007515 0.006026 0.011103 -0.034154 0.013835 -0.026177 0.007253

Das Maximum der Diskriminanzfunktion, was ein univariates F(1,4) liefert= 10.1753

Hotelling Spur = 0.20766 Chi-Quadrat = 10.17529 mit 9DF, p=0.5

Roy.S größtes Eigenwertkriterium Theta= 0.1719 1M = 3,5N = 19,5

Ähnlichkeitsverhältnis = 0.8280 Asympt.Chi-Quad. = 8,39 mit 9DF p = 0.5040

Exaktes F für das Ähnlichkeitsverhältnis = 0.9460 mit (9,41) DF, p = 0.5024

Tabelle 9. Globalhypothese für die 9 Vorwerte

Univariate F Werte bei einem Freiheitsgrad von 1,49

1.5016 3.9697 0.6378 2.4077 2.8848 0.0260 3.0969 0.4401 3.7772

Signifikanz p<

0.2242 0.0491 0.5659 0.1234 0.0920 0.8670 0.0811 0.5171 0.0547

Diskriminanzfunktion

Lambda=0.2134	-0.0575	0.0850	-0.0078	0.0167
	0.0084	-0.0875	0.0311	0.0025
	0.0780			
Norm-Diskriminanz-funktion	-0.0306	0.0355	0.0030	0.0072
	0.0039	-0.0276	0.0165	0.0013
	0.0333			

Das Maximum der Diskriminanzfunktion, was ein univariates F (1,4) liefert= 10.4590

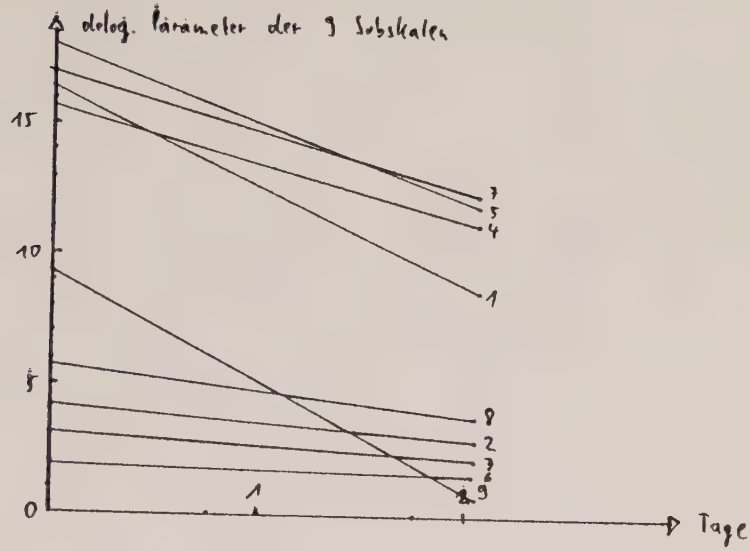
Hotelling Spur = 0.2134 Chi-Quadrat = 10.4589 mit 9DF, p =0.3154

Roy S. größtes Eigenwertkriterium Theta= 0.1759 1 M = 3,5N = 19,5

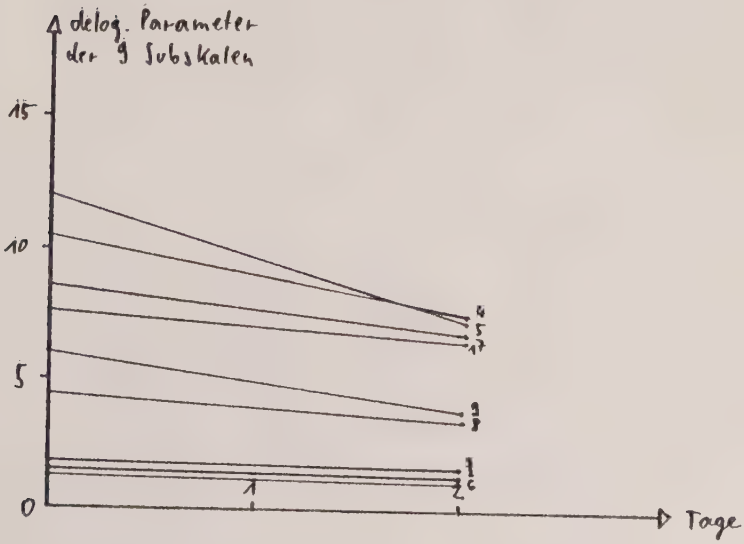
Ähnlichkeitsverhältnis = 0.8241 Asympt.Chi-Quad. = 8.6093 mit 9DF p = 0.5245

Exaktes F für das Ähnlichkeitsverhältnis = 0.9724 mit (9,41) DF, p = 0.5229

Tabelle 10. Globalhypothese für die 9 Nachwerte



Abbild. 8 Docitonwirkung am Tag 0 und Tag 2



Abbild. 9 Placebowirkung am Tag 0 und Tag 2

Bei Betrachtung des Simultantests sind einige p-Werte $<0,05$, was auf eine Behandlungswirkung hindeutet. Der Gesamtwert wurde separat getestet und ergab vor der Behandlung p = 0,0359 und nach der Behandlung (Tag 3) einen Wert p = 0,0611, was auf eine Behandlungswirkung hindeutet.
Tabelle 11 zeigt die Statistiken für den Vorwert und Tag 4; Tabelle 12 die Testergebnisse für Tag 4. Die Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen sind hier gering. Der Gesamtwert erreicht nur ein p=0,1768.
Abbildung 10 zeigt die delogarithmierten Parameter der 9 Subskalen für Dociton am Tag 0 und Tag 4; Abbildung 11 die delogarithmierten Parameter für Placebo am Tag 0 und Tag 4.

Parameterwerte=B

	Dociton		Placebo	
9 Subskalen	Tag 0	Tag 4	Tag 0	Tag 4
1	1.1916	0.7023	0.9098	0.5543
2	0.5969	0.2695	0.2763	0.1591
3	0.4850	0.2035	0.3300	0.0857
4	1.2388	0.8471	1.0321	0.6982
5	1.3023	0.8025	1.0860	0.7704
6	0.2725	0.1641	0.2193	0.1099
7	1.2810	0.9696	0.9343	0.6811
8	0.7264	0.3793	0.6503	0.3445
9	0.9839	0.4994	0.8216	0.3551

Standardabweichung der Parameterwerte = S.D.(B)

	Dociton		Placebo	
9 Subskalen	Tag 0	Tag 4	Tag 0	Tag 4
1	0.1149	0.1089	0.0971	0.0920
2	0.1021	0.0821	0.0863	0.0693
3	0.0964	0.0571	0.0815	0.0482
4	0.1007	0.1001	0.0851	0.0846
5	0.1100	0.1149	0.0929	0.0971
6	0.o836	0.0592	0.0707	0.0501
7	0.1121	0.1219	0.0947	0.1030
8	0.1222	0.1082	0.1033	0.0914
9	0.0685	0.0902	0.0579	0.0762

Tabelle 11. Mittelwerte und Standardabweichungen am Tag 0 und 4

Univariate F Werte bei einem Freiheitsgrad von 1,46

1.0760 1.0559 2.4767 1.2887 0.0456 0.4874 3.2638 0.0604 1.4915

Signifikanz p<

0.3057 0.3103 0.1186 0.2612 0.8262 0.5045 0.0739 0.8022 0.2262

Diskriminanzfunktion

Lambda =0.1335 (=100.0)	0.0241	0.0094	0.0318	0.0034	
	-0.0376	0.0106	0.0367	-0.0130	
	-0.0095				
Norm.Diskriminanzfunktion	0.0117	0.0034	0.0081	0.0015	
	-0.0193	0.0028	0.0200	-0.0063	
	0.0038				

Das Maximum der Diskriminanzfunktion, was ein univariates F (1,46) liefert = 6.1436

Hotelling Spur = 0.1335 Chi-Quadrat = 6.1435 mit 9DF, p = 0.7268

Roy S größtes Eigenwertkriterium Theta= 0.1178 S=1M=3, 5N=18,0

Ähnlichkeitsverhältnis = 0.8822 Asympt.Chi-Quadr.=5.2024 mit 9DFp = 0.8168

Exaktes F für das Ähnlichkeitsverhältnis = 0.5639 mit (9,38) DF, p = 0.8182

Tabelle 12: Testergebnis für Tag 4

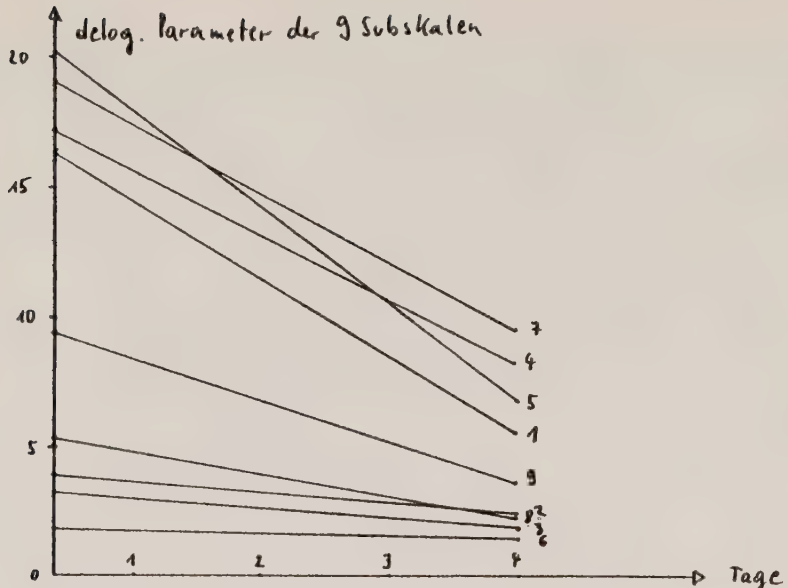


Abbildung 10. Docitonwirkung am Tag 0 und Tag 4

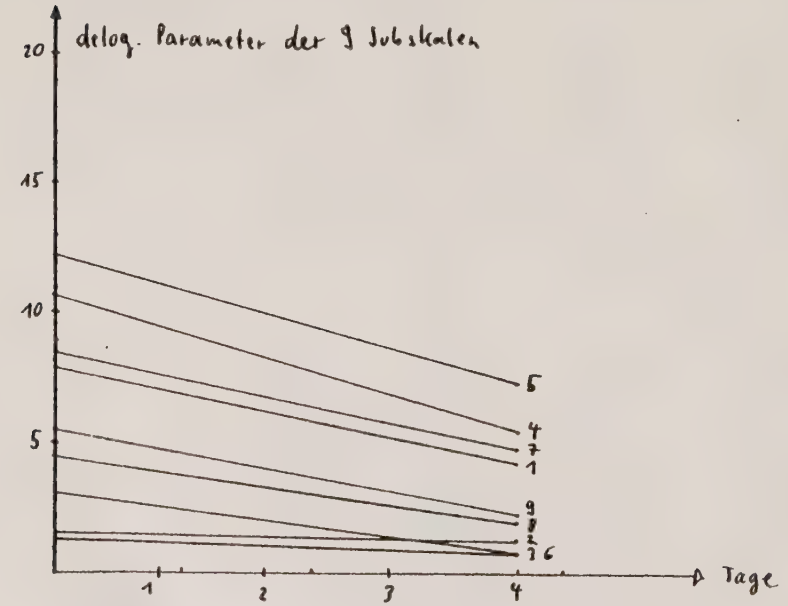


Abbildung 11. Placebowirkung am Tag 0 und Tag 4

Die Vergleiche der beiden Behandlungsgruppen ergeben mithin einen Hinweis auf einen Effekt von Dociton. Die Kurven in Tabelle 10 (Docitongruppe) fallen stärker ab als die in Tabelle 11 (Placebogruppe). Gegenüber den subjektiven Selbstbeurteilungsskalen (EWL) liefern die AMP-Bögen sicher etwas objektivere Daten, da subjektive Angaben durch den Untersucher eingetragen wurden.
Um homogene Gruppen zu bekommen, wurden die Opiatfälle beiseite gelassen und die übrigen, Alkohol-und/oder Medikamentenmißbrauch,zusammengefaßt. Ferner wurde bei der Gruppen-Differenzierung nur Tag 0 und Tag 4 berücksichtigt. Wegen frühzeitiger Entlassung gegen ärztlichen Rat konnten in der Dociton-Gruppe nur 17 von 20 Patientinnen untersucht werden, in der Placebo-Gruppe 20 von 24 Patientinnen.
Für Schlafstörungen wurde ein Summenindex gebildet aus Einschlaf- und Durchschlafstörungen. Dieser wurde deskriptiv und analytisch ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 festgehalten. Man erkennt, daß die Schlafstörungen in der Placebo-Gruppe stärker abgenommen haben als in der Dociton-Gruppe. Die Abnahme in der Placebo-Gruppe ist sogar statistisch signifikant; jedoch ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Angaben über Schlafstörungen sind allerdings sehr schwer zu objektivieren, da sie ausschließlich auf Aufgaben der Patientinnen beruhen, die sicher zur Bagatellisierung ihrer Schlafstörungen neigen.

Für die übrigen Symptome wurde die Veränderung von dem Tag 0 zum Tag 4 in Form einer Kontingenztabelle dargestellt. Für einen Test auf signifikante Veränderungen wurde der McNemar-Test auf Symmetrie durchgeführt, wobei allerdings die Kategorien 1 - 4 zusammengefaßt werden mußten. Änderungswerte wurden zudem verwendet,

um die Unterschiede zwischen den Gruppen auf statistische Signifikanz mittels Mantel-Haenszel-Test zu testen.
Von den übrigen vergleichenden Symptomen zeigte sich lediglich bei dem Symptom "Erbrechen" eine statistisch signifikante Abnahme in der Dociton-Gruppe (p=0.039) und ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (P=0.016); siehe Tabelle 14.

Statistiken		Dociton Tag 0	Dociton Tag 4	Placebo Tag 0	Placebo Tag 4
Anzahl	n	17	17	20	20
Median	$\tilde{x}$	6.00	4.00	5.50	2.00
Mittelwert	$\bar{x}$	4.41	3.18	4.40	2.15
Standardabw.	s	3.59	3.24	3.66	2.41
Standardfehler	s-x	0.87	0.79	0.82	0.54
Minimum	min	0	0	0	0
Maximum	max	8	8	8	8

Wilcoxon		T = 55	T = 37	
Paardiff.-Test	55>41	Tab17;a=0.1	37=37	Tab20;a=0.01
Sign.Niveau P		P> 0.01	p≤ 0.01	

Mann Withney U-Test	U=150	150>127	Tab20;17,= 0.10
Sign.Niveau	P>0.10		

Tabelle 13. Schlafstörungen

Dociton vor \ nach	0	1	2	3	4	Σ
0	9					9
1						0
2	2					2
3						0
4	5					5
Σ	16	0	0	0	0	16

Placebo vor \ nach	0	1	2	3	4	Σ
0	19					13
1						0
2						0
3						0
4	1					1
Σ	20	0	0	0	0	20

x^2_1 =4.50 ; P = 0.039 x^2_1=0; P=1.0

Mantel-Haenszel Test

	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	Σ
DOCITON	0	0	0	0	9	0	2	0	5	0	16
Placebo	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	20

$\chi = 5.853$
$p = 0.016$

Tabelle 14. Erbrechen

Alle anderen Symptome zeigten zwar überwiegend Besserungen in der Dociton-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, aber die Unterschiede waren nicht so groß, daß sie im strengen statistischen Sinne signifikant wären.
Tabelle 15 zeigt die Abnahme der somatischen Symptome in der Docitongruppe nach statistischer Signifikanz geordnet. Tabelle 16 den Unterschied in der Behandlungswirkung zwischen Dociton und Placebo ebenfalls nach statistischer Signifikanz geordnet.

	p =
1. Erbrechen	0.039
2. feinschlägiger Tremor	0.096
3. Übelkeit	0.157
4. Schwindel	0.157
5. Diarrhoe	0.564
6. grobschlägiger Tremor	0.564
7. Schwitzen	0.655
8. Herzsensationen	0.655
9. Kopfdruck	0.655
10. Hitzegefühl	0.705
11. Ataxie	1.0=keine Abnahme

15. Abnahme der somatischen Symptome in der Docitongruppe

	p = 0
1. Erbrechen	0.016
2. Diarrhoe	0.058
3. Übelkeit	0.141
4. feinschlägiger Tremor	0.144
5. Schwitzen	0.203
6. Schwindel	0.280
7. Herzsensationen	0.493
8. Ataxie	0.718

9.	grobschlägiger Tremor	0.824
10.	Hitzegefühl	0.870
11.	Kopfdruck	0.961

16. Unterschied in der Behandlungswirkung zwischen Dociton- und Placebogruppe

5. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Doppelblindstudie zeigen, daß Propranolol in einer Dosis von 3 bzw. 4 x 50 mg pro Tag eine deutliche objektive Wirkung auf das Entzugssyndrom hat. Wir betrachteten die Entzugssyndrome als eine unspezifische Einheit, in der zentrale und periphere vegetative Symptome als ein gemeinsames katecholamininduziertes Syndrom zu verstehen sind.
Die objektiven polygraphischen Meßergebnisse zeigten bei der erhöhten Pulsfrequenz eine stark rückläufige Tendenz.
Auch bei der vergleichenden Messung des Tremors mittels EMG zwischen der Dociton- und der Placebogruppe zeigte sich unter Dociton eine deutliche Rückentwicklung des Tremors, wobei gewisse Ungenauigkeiten durch messtechnische Schwierigkeiten einzukalkulieren sind.
Neben somatischen Symptomen (siehe Tabelle 2) wurde auch der psychische Zustand der Propranolol-Patientinnen wesentlich gebessert. Sowohl das Verschwinden der muskelinduzierten Artefakte und die Regulierung des Alpha-Wellenrhythmus mit Abnahme von Frequenz und Amplitude als auch die Reduktion und damit Normalisierung der Beta- und Theta-Wellen im EEG dokumentiert den reduzierten Angst- und Spannungszustand des Patienten.
Die psycho-galvanische Reaktion der Propranolol-Patientinnen mit der Verlängerung der Intervalle zwischen Signalen und Reaktion, eine Reduktion der Reaktionsamplitude, ein Verschwinden von Reaktionen während der Untersuchungstage deutet auf eine emotionale Beruhigung der Patientin mit Angst- und Erregungsreduzierung hin.

Inwieweit diese Ergebnisse auf eine direkte zentrale Einwirkung des Beta-Blockers auf das ZNS oder eine periphere Wirkung mit zentripetalem Feedback zurückzuführen ist, sei anderen Folgearbeiten überlassen.
Die Auswertung der Selbstbeurteilungsbögen EWL wie die der objektivierten AMP-Bögen zeigte zunächst unter Propranolol eine deutliche Besserung der peripher-vegetativen Entzugssymptome wie Schwitzen, schneller Herzschlag,Übelkeit, Magenkrämpfe etc.. Die Wirkung setzte am 1. und 2. Tag ein und erreichte einen Höhepunkt am 3. - 5. Behandlungstag.
Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf abgestuften Änderungsskalen, die nur einen groben Verlauf der Entzugssyndrome liefern können. Wir stellten diese Skalen zusammen, um sie als Zwischenergebnisse den Ergebnissen der objektiven polygraphischen Messungen gegenüberstellen zu können, mit denen sie auf 1%igen Niveau korrelierten. Gegenüber der späteren, genauen statistischen Auswertung beinhalten sie alle Behandlungstage und sind deshalb in ihrer Aussagekraft über den Behandlungsverlauf durchaus zu beachten.
Die genaue statistische Auswertung sowohl der EWL-Skalen wie auch der AMP-Skalen zeigte nun eine nicht so eindeutige Behandlungswirkung von Propranolol gegenüber Placebo. Dies liegt wohl an der angewandten Methodik bei beiden somatischen Skalen.
Zum einen war die Ausgangslage nicht homogen, da die Art des Entzuges unterschiedlich war, die einzelnen Entzugsgruppen unterschiedlich groß waren und in der Dociton-Gruppe die Ausfallsrate auffällig größer war. Zum anderen war durch die Ausfälle eine vollständige Verlaufskurvenanalyse nicht möglich, sondern nur eine Vergleichsanalyse zwischen dem Leertag und dem zweiten bzw. vierten Tag.
Durch diese verkürzte Dauer bei der Beobachtung der Entzugssyndrome sind signifikante Therapieeffekte nur

schwer statistisch festzuhalten.
Außerdem ist zu beachten, daß die Probandinnen die EWL-Skalen selbst ausfüllten und auch die AMP-Bögen zum größten Teil auf den Angaben der Patientinnen beruhten. Gerade Alkohol- und Medikamentenabhängige neigen bei der Beurteilung ihrer Krankheit stark zu einer Bagatellisierung der Symptomatik, was sicherlich zur Nivellierung der Ergebnisse beitrug. Streng statistisch gesehen bestand eine sehr breite Streuung der Werte bei einer starken Zersplitterung der Items, wodurch die Testschärfe immer abnimmt.
Uns scheint es trotzdem sehr wahrscheinlich, vor allem auf Grund der eindeutig positiven Ergebnisse der polygraphischen Messungen, daß Propranolol in der Lage ist, Entzugssyndrome (alkoholische, alkoholische-medikamenten-induzierte, rein medikamenteninduzierte) so zu beeinflussen, daß die Kreisreaktion Angst, Spannungszustände - Sympathikusstimulierung - Verstärkung der vegetativen Symptomatik - verstärkte Angst und Spannungszustände an den peripheren und/oder fraglichen zentralen Sympathikusrezeptoren unterbrochen wird.
Davon auszuschließen sind prädelirante Abhängige, bei denen die körpereigenen Mechanismen schon so fest ineinander greifen, daß eine Lösung im Sinne der Betablockade nicht mehr möglich zu sein scheint und sich einstellende Delirien nicht zu verhindern sind.
Bei Opiatabhängigen konnte weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Entzugssymptomatik im Sinne einer antagonistischen Wirkung durch Propranolol festgestellt werden. Das Verlangen nach Opiaten war auch nicht signifikant reduziert.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den vorliegenden Beiträgen der Weltliteratur, so wird analog den Studien von Resnick, Jakob und Keup deutlich, daß die von Grosz an-

fänglich beobachteten positiven Erfolge von Beta-Blockern im Opiatentzug, wie Euphoriereduktion, das Verlangen nach Opiaten,oder gar eine opiatantagonistische Wirkung von Betablockern nicht weiter bestätigt werden konnten.
Tatsächlich scheint der Einsatz von Betablockern beim alkoholinduzierten Entzugssyndrom wesentlich effektiver zu sein. Dies bestätigt auch Keup in seiner vergleichenden Arbeit, die zu unseren Untersuchungen parallel lief. Er fand wie wir eine Besserung der vegetativen Entzugssymptomatik, besonders der Herzfrequenz, der Schweißabsonderung und des Tremors. Die Ergebnisse in der Beeinflussung des Alkoholtremors durch Beta-Blocker sind in der gesamten Literatur recht widersprüchlich, und auch in unserer Arbeit konnten gewisse Ungenauigkeiten bei der Messung nicht ganz ausgeschlossen werden, obwohl sich eine eindeutige Besserung des Tremors unter Propranolol erkennen ließ.
Die von Carlsson beobachtete Angst- und Spannungsreduktion im Alkoholentzug unter Propranolol wurde in fast allen Nachfolgearbeiten bestätigt. Ähnlich wie wir beobachtete Gallant keine eindeutige Besserung der Angst und Spannung in der subjektiven Selbstbeurteilungsskala, aber eine deutliche Besserung bei den objektiven Versuchsanordnungen. Auch Keup spricht von einer eindeutigen Reduktion der Angst bei Alkoholikern.
So kann in unserer Arbeit die von Ladewig 1976 aufgestellte These einer Unterbrechung der bekannten Kreisreaktion durch Beta-Blockern durchaus bestätigt werden. Über den Einfluß von Beta-Blockern auf medikamenteninduzierte Entzugssyndrome liegen keine den unserigen Untersuchungen vergleichbare Arbeiten vor; doch scheint sich dieses Entzugssydrom in seiner Beeinflußbarkeit in das Alkoholentzugssyndrom einreihen zu lassen.

Auf Grund der oben geschilderten positiven Beeinflussung der alkohol- und medikamenteninduzierten Entzugssyndrome durch Propranolol stellt sich die Frage, inwieweit eine klinische Anwendung von Interesse scheint, unter welcher Indikation und Kontraindikation.
Propranolol sollte in der akuten Entzugsphase Alkohol- und Medikamentenabhängiger in einer Dosis von 150 - 200 mg pro Tag gegeben werden. Durch seine anxiolytische Wirkung kann es den Abhängigen von seinem Leidensdruck befreien, durch seine somatische Wirkung den Entzug mildern und eventuell verkürzen, so daß der Abhängige besser motiviert werden kann, in die sich anschließende Rehabilitationsphase einzutreten.
Es ist dabei zu diskutieren, daß durch schnelle Verbesserung der Entzugsphase die chronisch Abhängigen, die sowieso immer zur Bagatellisierung ihrer Abhängigkeit neigen, den leichten Entzug als Alibi gebrauchen könnten, schnell rückfällig zu werden bzw. sie die Motivation verlieren würden, in die langwierige Rehabilitationsphase einzutreten.
Vor Beginn der Therapie sollte deshalb schon die Kooperationsbereitschaft der Patienten analysiert werden und nur solche Abhängige mit Propranolol therapiert werden, die eine gewisse Einsicht in ihre Krankheit zeigen und auf Grund eines sich zu entwickelnden Basisvertrauens zu längerer Kooperation bereit sind.
Wir glauben, daß eine Motivation Abhängiger, die sich nur auf die Last einer schweren Entzugsphase mit den unangenehmen subjektiven Empfindungen stützt, nicht zuverlässig genug ist, die Monate dauernde Entziehungskur und Rehabilitation zu überstehen.
Propranolol hat gegenüber den traditionellen Entzugsmedikamenten den Vorteil, daß es geringe Nebenwirkungen hat, nicht dämpfend auf die Psyche wirkt und vor Allem nicht abhängig macht.
Als Kontraindikationen gelten Herzrhythmusstörungen, wobei besonders auf die alkoholische Kardiomyopathie

im hyperkinetischen Stadium zu achten ist; außerdem av-Blocks, Hypotonie, Asthma bronchiale etc., also die bekannten Kontraindikationen für Beta-Blocker. Auszuschließen sind weiter prädelirante und delirante Zustände, Opiatabhängige und nicht vorzumotivierende Abhängige.

6. Zusammenfassung

In einer Doppelblindstudie mit Propranolol und Placebo untersuchten wir bei 60 Patientinnen die Entzugssyndrome verschiedener Abhängigkeitsformen. An Hand von Selbstbeurteilungsskalen, der Erhebung eines objektiven somatischen AMP-Bogenbefundes und der Objektivierung durch ausführliche polygraphische Messungen wurde die Studie unter klinisch kontrollierten, standardisierten Bedingungen durchgeführt, aus denen sich folgende Schlüsse ergeben:

1. Es scheint keine spezifische antagonistische Wirkung von Propranolol gegenüber einzelnen nicht-opiathaltigen Substanzen, die eine Abhängigkeit hervorrufen, zu geben, so daß eine Untersuchung von polyvalent Abhängigen, die psychische und vegetative Entziehungssymptome aufweisen, zulässig erscheint.

2. Propranolol in einer Dosis von 50 mg 3 oder 4 mal pro Tag hat einen deutlichen objektiven Einfluß, der am 1. und 2. Behandlungstag einsetzt und einen Höhepunkt am 3. - 5. Tag erreicht. Die polygraphische Messung erwies sich als sehr wichtig für die Objektivierung, da die statistische Auswertung der AMP und EWL-Skalen aus methodischen Gründen keine eindeutige Aussagekraft zeigte.

3. Propranolol ließ in unserer Untersuchung keine eindeutige vorbeugende Wirkung gegen delirante Zustände erkennen.

4. Propranolol zeigt keinen Einfluß bei Entzugssyndromen der Opiatabhängigen, bei denen anscheinend andere Mechanismen verantwortlich sind.

5. Die Beta-Blocker könnten in Zukunft als Basis für eine bessere Motivation der späteren Behandlung und Rehabilitation von Bedeutung sein. Auf das Argument, daß eine Erleichterung des Leidensdruck im Entzug die Motivation für eine spätere Entziehungstherapie beeinträchtigt, ist zu antworten, daß eine Motivation, die sich ausschließlich auf die Last unangenehmer subjektiver Empfindungen stützt, nicht zuverlässig ist.

L I T E R A T U R

Carlsson C.: Propranolol in alcoholism (Urban u. Schwarzenberg: Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agent 1976, Page 53-56)

Chipkin R.E. e.a.: Effect of Propranolol on Antinociceptive and Withdrawal Characteristics of Morphine (Medical College of Virginia 1974, Department of Pharmacology, Page 843-847)

Floru L.: Die Anwendung beta-blockierender Substanzen in der Psychiatrie und Neurologie (Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete, 45. Jahrgang, Heft 2, 1977, S. 112-127)

Freedmann A.M.: Betablocker in der Behandlung von Alkoholismus und Drogensucht (Betablocker und ZNS, Internationales Symposium für Neurologie und Psychiatrie, St. Moritz 1976, Huber-Verlag, Bern 1978)

Greenblatt D.J. e.a.: The Psychopharmacology of Beta-Adrenergic Blockade: Pharmacokinetic and Epidemiologic Aspects (Urban u. Schwarzenberg: Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agents 1976, Page 6-12)

Grosz H.J.: Narcotic Withdrawal Symptoms in Heroin Users Treated With Propranolol (Indiana University Medical Center. The Lancet, September 1972, Page 564-566)

Grosz H.J.: Effects of Propranolol on Active Users of Heroin (Indiana University Medical Center. The Lancet, September 1973, Page 612)

Grosz H.J.: Current state of research on propranolol-opiate interaction (Urban u. Schwarzenberg: Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agents 1976, Page 36-41)

Hollister L.E. u. Prusmack J.J.: Propranolol in Withdrawal from Opiates (Stanford University School of Medicine Palo Alto Calif., Arch. Gen. Psychiatry Vol. 31, Nov. 1974, Page 695 -698)

Jefferson J.W.: Use of Beta-adrenoceptor Blocking Drugs in Psychiatry (University of Wisconsin, "Beta-Adrenoceptor Blocking Agents" North-Holland Publishing Comp. Amsterdam Oxford 1976, Page 239-263)

Janke W.: EWL-Selbstbeurteilungsskalen
(Copyright by G. Erdmann, W. Janke und L. Suschka, Psychologisches Institut der Universität Düsseldorf, VIII 1973)

Keup W.: The use of beta-blockade in dependence (Urban u. Schwarzenberg: Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agents 1976, Page 58-60)

Koella W.P.: Anatomische, physiologische und pharmakologische Befunde im Zusammenhang mit den Auswirkungen der Beta-Blocker auf das zentrale Nervensystem (Betablockade und ZNS, Internationales Symposium, St. Moritz 1976, Huber-Verlag, Bern 1978)

Kuschinsky G.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
(Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, S. 8-15)

Ladewig D.: Der Einsatz von Betablockern in der Behandlung des Abstinenzsyndroms (Betablocker und ZNS, Internationales Symposium, St. Moritz 1976, Huber-Verlag, Bern 1978)

Modestin J.: Betarezeptoren-Blocker in der Psychiatrie (Psychiatrische Universitätsklinik Bern, Fortsch. Neurol. Psychiat. 44, 1976, S. 579-596)

Resnick R.B.: Evaluation of Propranolol in Opiate Dependence (Department of Psychiatry, New York Medical College Arch.Gen.Psychiatry, Vol. 33, Aug. 1976, Page 993-997)

Sellers E.M.: Propranolol-Decreased Noradrenaline Excretion and Alcohol Withdrawal (Toronto Western Hospital Toronto, Canada, The Lancet, January 10th, 1976, Page 594-595)

Smith A.A.: Effects of Propranolol on Ethanol Intoxication or on Opioid Dependent States (Department of Psychiatry and Medicine, New York Medical College, Medical Journal 1973, Page 334-343)

Teräväinen H. u. Larsen A.: Effect of propranolol on acute withdrawal tremor in alcoholic patients (University of Helsinki, Finland, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1976, 39, Page 607-612)

Zilm D.H.: Effect of Propranolol on Tremor of Alcohol Withdrawal (Toronto, ON, Canada, New England Journal of Medicine 1976, Vol. 294, No. 14, Page 785)

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 1.4.1952 in Erfurt/Thüringen geboren. 1956 siedelte ich mit meinen Eltern in die BRD um. 1958 wurde ich in die Volksschule Heyerstraße in Wuppertal eingeschult. Auf Grund einer dienstlichen Versetzung meines Vaters zog meine Familie 1965 nach Brüssel um, wo ich 1970 an der dortigen Deutschen Schule Brüssel die allgemeine Hochschulreife erwarb. Ich begann im selben Jahr an der Freien Universität Brüssel mein Medizinstudium, was ich ab dem Sommersemester 1971 an der Universität Düsseldorf fortsetzte. 1976 bestand ich dort die ärztliche Prüfung. Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit in Hamburg erwarb ich 1978 die Approbation als Arzt. Seit 1979 betreibe ich in Hamburg eine Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin.